

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2024

Основан в 2004 г.

Том 20

ATHEROSCLEROS

№ 1

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://aterosclerosis.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 29.03.2024. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 7,3. Усл. печ. л. 9,99.

Тираж 50 экз. Заказ № 42. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск, Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Капиталов – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Кашицкая – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малыгина – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньщикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев – д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чэпмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av.,
Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal “Atheroscleroz”
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies. Journal “Atheroscleroz”
is intended for practicing physicians – internists,
cardiologists, lipidologists and others, as well
as for scientists working at research institutes
in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal's official web-site
(<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 29.03.2024. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 7,3. Registration Sheet 9,99.
Circulation of 50. Order No. 42. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Malyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

V.P. Puzyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhashimbaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirzakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2024

Научно-практический журнал

Том 20, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л.**
Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа 6
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Воевода С.М., Стахнёва Е.М., Денисова Д.В.**
Ассоциация проатерогенных факторов риска с уровнем тиреотропного гормона у женщин 25–44 лет 16
- Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Логвиненко И.И., Агасаров Л.Г., Абрамович С.Г., Заикина Е.А., Карева Н.П.**
Возможности методов немедикаментозного воздействия в коррекции дислипидемий и проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома 24
- Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Максимова С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н.**
Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию 35

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Апарцева Н.Е., Худякова А.Д.**
Вклад перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (систематический обзор) 42

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Руководство ESC 2023 года по ведению пациентов с кардиомиопатиями 55
- Руководство ESC 2023 года по ведению пациентов с эндокардитом 67
- Информационное письмо о Межрегиональной междисциплинарной научно-практической Конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», г. Новосибирск, 3–4 октября 2024 года в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии» 81

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2024

Research and Practical Journal

Volume 20, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L.**
Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus 6
- Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Voevoda S.M., Stakhneva E.M., Denisova D.V.**
Association of pro-atherogenic risk factors with thyroid-stimulating hormone level in women 25–44 years old 16
- Drobyshev V.A., Shpagina L.A., Logvinenko I.I., Agasarov L.G., Abramovich S.G., Zaikina E.A., Kareva N.P.**
Possibilities of non-drug treatment methods in the correction of dyslipidemia and manifestations of individual components of the metabolic syndrome 24
- Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Maksimova S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N.**
Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection 35

REVIEWS

- Apartseva N.E., Khudiakova A.D.**
Contribution of new coronavirus infection to the development of cardiovascular diseases (systematic review) 42

INFORMATION MATERIALS

- 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies 55
- 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis 67
- Information letter about the Interregional Interdisciplinary Scientific and Practical Conference «Modern approaches to prevention of cardiovascular diseases», Novosibirsk, October 3–4, 2024 within the framework of the Forum «Siberian Days of Cardiology» 81

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

**Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8
АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях
и сахарном диабете 2 типа****И.Н. Григорьева¹, Т.Е. Нотова², Т.С. Суворова³, Д.Л. Непомнящих³**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Мутации со снижением экспрессии и функции генов белков АТФ-связывающей кассеты *ABCG5* и *ABCG8* как основных транспортеров оттока стеролов приводят к накоплению ксеностеролов в плазме, связанному с изменениями липидного профиля, гипергликемией, риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). Приведены результаты исследований роли полиморфизмов генов *ABCG5/G8* при ССЗ и СД2. В нескольких исследованиях, в том числе крупномасштабных, доказано влияние вариантов *ABCG5/G8* (rs4245791, rs41360247, rs4299376, rs11887534, rs7598542, rs78451356, rs4148217 и др.) на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), в других – при подтверждении связи риска ИБС с полиморфизмом *ABCG5* отрицали такой статус для *ABCG8*. Поскольку нарушения метаболизма стеролов, наблюдаемые у лиц с СД2, вероятно, опосредованы низкой чувствительностью к инсулину, многие авторы подтвердили ассоциацию вариантов rs4299376, rs4148211, rs140231607 и rs6720173 генов *ABCG5/G8* с риском развития СД2, другие не обнаружили такой связи с СД2 для вариантов rs4299376, rs11887534 и rs4148217 гена *ABCG8*. Снижение экспрессии мРНК генов *ABCG5/G8* наблюдали при СД2 у экспериментальных животных и у людей; напротив, сверхэкспрессия *ABCG5/G8* у мышей *db/db* восстановила чувствительность печени к инсулину, что привело к снижению уровня глюкозы натощак, липидов и улучшению толерантности к глюкозе. Противоречивость данных о связи полиморфизма генов *ABCG5/G8* с риском ССЗ и СД2, вероятно, может быть обусловлена межпопуляционными различиями, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения вклада вариантов последовательности генов *ABCG5/G8* в риск развития этих заболеваний.

Ключевые слова: *ABCG5*, *ABCG8*, полиморфизм, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Григорьева И.Н. – концепция статьи, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Нотова Т.Е. – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык. Суворова Т.С. – анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Непомнящих Д.Л. – анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития

распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 6–15. doi: 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus

I.N. Grigor'eva¹, T.E. Notova², T.S. Suvorova³, D.L. Nepomnyashchikh³

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
130, Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia

³ Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Mutations with a decrease in the expression and function of the of the ATP-binding cassette genes proteins *ABCG5* and *ABCG8*, as the main sterol efflux transporters, lead to the accumulation of xenosterols in plasma associated with changes in the lipid profile, hyperglycemia and the risk of cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The review presents studies of the role of *ABCG5/G8* polymorphisms in CVD and DM2. In several studies, including large-scale ones, the influence of *ABCG5/G8* variants (rs4245791, rs41360247 rs4299376, rs11887534, rs7598542, rs78451356, etc.) on the risk of coronary heart disease (CHD) was proved, in others – when confirming the association of the risk of CHD with *ABCG5* polymorphism, this status for *ABCG8* was denied. Since sterol metabolism disorders observed in individuals with DM2 are probably associated with low insulin sensitivity, many authors confirmed the association of variants rs4299376, rs4148211, rs140231607 and rs6720173 of the *ABCG5/G8* with the risk of DM2, but some authors did not find such a connection with DM2 for variants rs4299376, rs11887534 and rs4148217 of the *ABCG8*. A decrease in *ABCG5/G8* mRNA expression was observed in DM2 in experimental animals and in humans; on the contrary, overexpression of *ABCG5/G8* in *db/db* mice restored the sensitivity of the liver to insulin, which led to a decrease in fasting glucose, lipids and improved glucose tolerance. The inconsistency of data on the association of *ABCG5/G8* gene polymorphism with the risk of CVD and DM2 may probably be due to inter-population differences, which necessitates further study of the contribution of *ABCG5/G8* variants to the risk of these diseases.

Keywords: *ABCG5*, *ABCG8*, polymorphism, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors. Grigor'eva I.N. – concept of the article, writing the text, collecting and processing material, literature review, analysis of material, editing, approval of the final version of the article. Notova T.E. – writing the text, collecting and processing material, literature review, translation into English. Suvorova T.S. – material analysis, editing, approval of the final version of the article. Nepomnyashchikh D.L. – material analysis, editing, approval of the final version of the article.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 6–15. doi: 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

Введение

Суперсемейство активных транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC), разделенное на семь различных подсемейств, включая подсемейство ABCG, в состав которого входят белки G5 (ABCG5) и G8 (ABCG8), представляет собой большое количество функционально разнообразных трансмембранных белков, в том числе метаболиты и сигнальные молекулы, участвующие в энергозависимом транспорте различных субстратов из цитоплазмы через мембраны [1, 2]. У человека ABC-транспортеры локализованы на плазматической мембране, экспрессируются во всех органах и имеют решающее значение для ряда биологических функций, включая секрецию желчи, β -окисление, обратный транспорт холестерина (ХС) и даже участвуют в ядерных процессах, таких как репарация ДНК, реорганизация хроматина, поддержание теломер и транспортировка РНК [1, 2]. От них зависит регуляция артериального давления, процессы воспаления в стенке сосудов, эндотелиальной дисфункции [3, 4]. Поскольку по меньшей мере 20 из 49 человеческих ABC-транспортеров связаны с переносом липидов или липидоподобных соединений внутри человеческого организма, а также с продукцией и агрегацией тромбоцитов, неудивительно, что некоторые из них опосредуют патогенез атеросклеротических сосудистых заболеваний [2, 3, 5].

Гены *ABCG5* и *ABCG8* расположены лицом к лицу на хромосоме 2p21, каждый из них кодирует белок-полутранспортер, который нефункционален в мономерном состоянии [6]. Сборка гетеродимера, управляемая гормоном лептином, происходящим из адипоцитов, приводит к образованию полнофункционального транспортера ABCG5/G8 [6]. Гены *ABCG5/G8* имеют общий двунаправленный межгенный промотор, который содержит сайты связывания ядерного фактора 4 α гепатоцитов, GATA 4/6 и гомолога-1 печеночного рецептора [1, 7]. Но есть и различия: *ABCG8* содержит вырожденный мотив Walker A (GSSGCG RA S, RA вместо консенсусной последовательности KS или KT), тогда как *ABCG5* – вырожденный сигнатурный мотив ABC (IS T GE вместо LSGGQ/E) [7]. Мутации сигнатурного мотива ABC в *ABCG5* не влияли на секрецию билирных стеролов, в отличие от мутаций Walker A в *ABCG8*, при которых она подавлялась [1, 7]. Миссенс-мутации липидных фенотипов в гене *ABCG5* (Q604E и R50C) отличаются от таковых в гене *ABCG8* (V632A, T400K, Y54C и D19H) [7]. Миссенс-мутация Q604E сопровождается высоким уровнем триглице-

ридов и низким содержанием липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), миссенс-мутации V632A и T400K – увеличением концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), миссенс-мутация D19H (rs11887534) – высоким уровнем и триглицеридов, и ХС ЛПНП [7].

Гетеродимерный комплекс ABCG5/G8 как ключевой регулятор кишечной абсорбции пищевых стеролов и их переносчик отвечает за элиминацию пищевых нейтральных стеролов посредством транскишечного оттока ХС [1–3, 7]. Гены *ABCG5* и *ABCG8* экспрессируются преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах проксимального отдела тонкой кишки человека и локализуются на апикальной плазматической мембране [1, 5]. Кишечный белок ABCG5/G8 действует как ворота первого прохождения, перекачивая ксеностеролы обратно в просвет кишечника, тогда как ABCG5/G8 в печени переносит ксеностеролы, которые миновали «пропускной пункт» кишечника, к внеклеточным акцепторам, т. е. в желчь, в мицеллы солей желчных кислот [1, 8]. Если избыток ХС не может быть растворен в желчи солями желчных кислот и/или фосфолипидами, он выпадает в осадок в виде кристаллов моногидрата ХС, что приводит к образованию холестериновых желчных камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Именно поэтому во многих исследованиях выявлена связь различных полиморфизмов ABCG8 с повышенным риском образования желчных камней [4, 9]. Одним из механизмов такой ассоциации рассматривают увеличение содержания в крови проатеросклеротического метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО) (например, вследствие потребления большого количества красного мяса), которое индуцировало образование желчных камней у мышей линии AKR/J посредством усиления экспрессии *ABCG5/G8* в печени, что было доказано и в печени человека *in vivo* наличием положительной корреляции между экспрессией *ABCG5/G8* и флавиносодержащей монооксигеназы-3 (FMO3), образующей ТМАО [10]. При этом многочисленные данные подтверждают выраженную положительную взаимосвязь между уровнем ТМАО в плазме и наличием сердечно-сосудистых патологий у людей, включая серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events, MACE): смерть, инфаркт миокарда, инсульт [11].

Исследования животных показали либо 2–3-кратное увеличение уровня стеролов в плазме и снижение их секреции в желчь при выключении генов *ABCG5/G8*, либо, напротив, уменьшение абсорбции стеролов и повышение их содержания в желчи при сверхэкспрессии

ABCG5/G8 [1, 6]. Линейная зависимость данных эффектов от экспрессии *ABCG5/G8* позволяет предположить, что транспортная функция *ABCG5/G8* является скоростью-лимитирующей [1]. Сверхэкспрессия *ABCG5/G8* в печени и кишечнике также снижала уровень ХС и площадь атеросклеротического поражения аорты у мышей с дефицитом рецептора ЛПНП (*ldlR*) [6].

Основные полиморфизмы *ABCG5* и *ABCG8*, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями

«Неблагоприятные» варианты *ABCG5* и *ABCG8* могут встречаться в общей популяции с частотой 5–30 %, и даже гетерозиготные носители вариантов *ABCG5/G8* могут иметь повышенный уровень ксеностеролов и ХС ЛПНП [12]. Увеличение содержания общего ХС и ХС ЛПНП в плазме является важным фактором риска развития ССЗ у людей [3]. Процесс образования атеросклеротических бляшек инициируется эндотелиальной дисфункцией, которая способствует субэндотелиальному накоплению ЛПНП во внеклеточном матриксе интимы кровеносных сосудов, где частицы ЛПНП становятся восприимчивыми к окислительной модификации. Далее окисленные формы ЛПНП способствуют воспалению сосудов путем дальнейшей активации эндотелиальных клеток и последующей инфильтрации интимы иммунными клетками и образованию макрофагоподобных пенных клеток, нагруженных липидами [2]. Все это приводит к атеросклеротическому поражению сосуда и, в результате, к развитию ССЗ, а зачастую и к другим нарушениям метаболизма ХС, включая желчнокаменную болезнь [13], ситостеролемию [5, 8, 14–16] и др.

Ситостеролемию у людей описали в 1974 г., а в начале XXI в. показали роль мутаций в 5-м экзоне гена *ABCG8* (с.584Т>А; Leu195Gln) в ее патогенезе: это редкое аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется значительно, в 20–40 раз [5], повышенным уровнем растительных стеролов в плазме из-за чрезмерной кишечной абсорбции как ХС, так и холестериноподобных молекул растительного происхождения, таких как ситостерол, а также снижением их секреции в желчь, что способствует атерогенезу [3, 14]. Для пациентов с ситостеролемией характерны очень большое содержание фитостеролов в плазме, дисфункция тромбоцитов и макротромбоцитопения [15], ускоренный атеросклероз и преждевременная ишемическая болезнь сердца (ИБС) [8, 16]. Транспортеры *ABCG5* и *ABCG8* предотвращают накопление

ксеностеролов в организме, а мутированные формы этих переносчиков с потерей функции в виде гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации либо в гене *ABCG5* (605459), либо в гене *ABCG8* (605460) предрасполагают к накоплению стеролов и атеросклерозу [14]. Вышеописанные нарушения у пациентов с ситостеролемией убедительно свидетельствуют о том, что дефект или снижение экспрессии и функции *ABCG5/G8* может быть важным фактором риска развития ССЗ [3].

Это подтверждается в нескольких, в том числе крупномасштабных, исследованиях роли вариантов последовательности *ABCG5* и *ABCG8* при ССЗ [17–25]. При идентификации у 188 578 человек европейской популяции родственных генов, отвечающих за ХС ЛПНП, и последующем биоинформатическом анализе оказались значимыми 292 гена ($p < 0,00001$), среди них для 59 генов была подтверждена связь с ИБС, включая гены *LDLR*, *ABCG5*, *ABCG8*, *APOB*, *HNF1A*, *PTPN11*, *APOA5* и *MCM6* [17]. В исследовании 213 индийских пациентов с ИБС и 220 лиц контрольной группы показано, что вариант 19Н (rs11887534) в гене *ABCG8* повышает риск ИБС в доминантной модели (отношение шансов (ОШ) 2,54, $p = 0,014$), причем в мужской группе риск был более выраженным (ОШ 2,69, $p = 0,030$) [18]. В крупномасштабном исследовании анализировали 49094 генетических варианта в ~2100 генах, имеющих отношение к сердечно-сосудистой системе, у 15596 пациентов с ИБС и у 34992 лиц контрольной группы (191BC 50K CAD) и подтвердили ассоциацию с ИБС вариантов *ABCG5/ABCG8*, с ОШ на аллель риска ИБС в диапазоне 1,06–1,09 [19].

В недавно опубликованной работе протестированы данные трех исследований лиц европейского происхождения из Исландии, Дании, из Биобанка Великобритании и Глобального консорциума генетики липидов (GLGC) для установления связи вариантов *ABCG5/8* с содержанием ХС не-ЛПВП и фитостерола (у 613 571 человека), с риском ИБС (105 490 случаев) и у 844 025 лиц в контрольных группах [12]. Авторы идентифицировали девять новых редких вариантов *ABCG5/G8* и три ранее описанных распространенных варианта, которые были связаны с уровнем ХС не-ЛПВП, и из них пять вариантов, снижающих функцию транспортера, были ассоциированы с ИБС. При расчете генетического риска для вариантов *ABCG5/G8* определили, что на каждый 1 нмоль/л увеличения концентрации ХС не-ЛПВП, вызванного этими вариантами, риск ИБС увеличивается в 2 раза. Кроме того, восемь редких вариантов *ABCG5/G8* оказались ассоциированными с

желчными камнями. Интересным является мнение авторов, что влияние вариантов *ABCG5/G8* на риск ИБС не полностью объясняется изменением содержания ХС не-ЛПВП (около 62 % риска ИБС), остальные 38 % должны быть обусловлены другими механизмами (например, увеличением уровня ксеностеролов), так как повышенный риск вряд ли обусловлен другими традиционными факторами риска ИБС, поскольку варианты *ABCG5/G8* с ними не связаны [12]. В недавнем полногеномном метаанализе с участием 9758 субъектов M. Scholz et al. также выявили причинно-следственную связь между ИБС и концентрацией ситостерола в сыворотке, которая лишь частично опосредована повышением содержания общего ХС, что подтверждает атерогенный эффект фитостеролов [21]. Это обстоятельство отчасти подтверждает нашу давнюю гипотезу о связи между ИБС и желчнокаменной болезнью [13], механизмы которой еще предстоит осмыслить. В частности, S. Stender et al. считают, что «инфаркт миокарда и камни в желчном пузыре, два, казалось бы, разных заболевания, неразрывно связаны между собой посредством функции переносчика ХС *ABCG5/G8*» [20].

В вышеупомянутом полногеномном метаанализе [21] подтверждены ранее установленные ассоциации вариантов *ABCG5/G8* с повышенным риском ИБС (rs4245791, rs41360247) [22] и обнаружено десять независимых полногеномных значимых однонуклеотидных полиморфизмов в семи геномных локусах, в частности в *ABCG8* (rs4299376, rs11887534, rs7598542) и *ABCG5* (rs78451356), с различными функциональными механизмами. Высокая вероятность неблагоприятных последствий показана для rs11887534, минорный аллель представляет собой кодирующую мутацию *ABCG8* (D19H), наличие которой приводит к уменьшению уровня фитостерола [3]. Колокализации этого локуса наблюдались с ХС (PP4 = 94,7 %) и ИБС (PP4 = 97,2 %) [21].

При обследовании 1046 тайваньцев показано, что полиморфизм D19H (rs11887534) гена *ABCG8* в значительной степени связан с уровнем общего ХС в сыворотке крови, содержанием ХС ЛПНП и индексом НОМА-IR и может указывать на больший риск ССЗ [23]. В когортном исследовании 2012 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом соответствующих факторов риска ССЗ, не обнаружено ассоциации полиморфизма D19H (rs11887534) и T400K (rs4148217) гена *ABCG8* с общим риском ССЗ, но установлена связь с

более высоким риском ИБС (относительный риск (ОР) 1,42; $p = 0,03$) [24]. Повышенный риск ССЗ (ОР 1,57; $p = 0,01$) и ИБС (ОР 1,72; $p = 0,002$) имели лица с семейной гиперхолестеринемией, несущие генотип риска для обоих вариантов *ABCG8* (19H и 400K), что подтверждает влияние генетической вариации гена *ABCG8* на бремя атеросклероза [24].

В других работах представлены противоречивые результаты связи ССЗ и вариантов последовательности *ABCG5* и *ABCG8* [25–28]. У 93513 человек при оценке полной генетической недостаточности — гомозиготных вариантов потери функции (loss-of-function variant, LoF) — *ABCG5* и *ABCG8* выявили, что у носителей гетерозиготного варианта LoF *ABCG5* по сравнению с лицами, у которых данный вариант отсутствовал, риск развития ИБС был в 2 раза больше [25]. Напротив, статус гетерозиготного носителя LoF *ABCG8* не был связан с повышенным риском ИБС. Частота гетерозиготного носительства составляла 0,12 % для *ABCG5* и 0,15 % для *ABCG8* [25].

В нескольких исследованиях авторы не обнаружили связи между полиморфизмом D19H (rs11887534) в гене *ABCG8* и содержанием липидов в плазме крови [26, 27], не различалась частота общих полиморфизмов генов *ABCG5* и *ABCG8* у женщин в постменопаузе с ИБС и без ИБС [28], также отсутствовали различия частот аллелей четырех распространенных полиморфизмов *ABCG8* (D19H, Y54C, T400K и A632V) у пациентов с ишемическим инсультом, ИБС и группой контроля [29].

Таким образом, в большинстве исследований выявлено, что гены *ABCG5* и *ABCG8* играют важную роль в гомеостазе ХС и фитостеролов и могут быть связаны с повышенным риском ССЗ [30]. Причем, по мнению S.B. Patel et al., потеря функции *ABCG5/G8* может вызывать более серьезные фенотипы, помимо преждевременного атеросклероза, — усиление эндокринных нарушений и дисфункцию печени [8]. В целом, *ABCG5/G8* могут быть привлекательной мишенью для профилактики и лечения гиперхолестеринемии [3], а увеличение их экспрессии может снизить риск развития ССЗ у людей [31].

Основные полиморфизмы генов *ABCG5* и *ABCG8*, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа

При сахарном диабете 2 типа (СД2) резистентность к инсулину, ожирение и дислипидемии, связанные с повышенным синтезом ХС и его низкой абсорбцией, имеют общие метаболические пути [32]. Результаты

исследования ассоциаций полиморфизмов генов *ABCG5* и *ABCG8* с СД2 противоречивы.

О. Gok et al. при изучении полиморфизма rs4148211 (C54Y) гена *ABCG8* в когорте турецких пациентов с СД2 и в контрольной группе без СД2 показали, что частота генотипа AA у пациентов с СД2 значительно выше, чем в контроле, и носители этого генотипа имеют более высокий уровень триглицеридов, чем носители генотипа GG, и в целом выявлено увеличение риска СД2 у людей с этим вариантом гена *ABCG8* [33]. В этом же исследовании установлена ассоциация rs6720173 (Q604E) в гене *ABCG5* с повышением содержания глюкозы натощак, т. е. данный полиморфизм является фактором риска СД2 у людей [33]. При обследовании населения Тайваня показано, что полиморфизм D19H (rs11887534) гена *ABCG8* в значительной степени связан с индексом HOMA-IR [23]; полиморфизм Q604K гена *ABCG5* у финских мужчин ассоциирован с высоким ИМТ, уровнем инсулина в плазме и резистентностью к инсулину [34]. У субъектов с метаболическим синдромом, проживающих в Корее, варианты с.629A>C p.(Asp210Ala), с.254T>A p.(Leu85Gln) и с.1114C>A p.(Leu372Met) в *ABCG5* и с.900G>A p.(Met300Ile) в *ABCG8* были связаны с более высоким содержанием глюкозы натощак [35]. Примечательно, что эти три варианта *ABCG5* ранее были неизвестны, что позволяет предположить, что они могут быть новыми генетическими детерминантами MetS и представлять собой этнически специфичные генетические варианты [35].

В исследовании METSIM (METabolic Syndrome In Men) (финская мужская когорта, $n = 5639$) показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs4299376 гена *ABCG8* связан с повышенным уровнем глюкозы в плазме натощак ($p = 0,022$), но не с ухудшением гипергликемии или с развитием СД2 [36]. Согласно более поздним данным восьмилетнего проспективного исследования, проведенного сотрудниками этого же Университета Восточной Финляндии, полиморфизм rs4299376 гена *ABCG8* связан с содержанием β -ситостерола ($p = 0,001$) и кампестерола ($p = 0,004$) и в целом как маркер низкой абсорбции и высокого синтеза ХС ассоциирован с риском развития СД2, причем преобладающим механизмом, связывающим метаболизм стеролов с гипергликемией, вероятно, является низкая чувствительность к инсулину [37]. Напротив, метаанализ L.A. Lotta et al. [38], который включал 50 775 человек с СД2 и 270 269 человек контрольной группы, проживающих в Европе и США, не выявил ассоциаций аллелей, снижающих

уровень ЛПНП, в локусах генов *ABCG5/G8* (rs4299376) с СД2: ОШ 1,011 ($p = 0,29$). При обследовании лиц иорданско-арабского происхождения частота полиморфизмов rs11887534 (D19H) и rs4148217 (C1199A) гена *ABCG8* была сопоставимой у пациентов с СД2 ($n = 117$) и у здоровых людей ($n = 100$) [39]. Снижение экспрессии мРНК генов *ABCG5/G8* наблюдали в экспериментальных моделях СД1 и СД2, а также у людей с СД2 по сравнению с соответствующими субъектами без СД [40–42]. При этом у пациентов с СД2, получающих статины, содержание мРНК *ABCG5* и *ABCG8* увеличивалось по сравнению с пациентами, не принимавшими статины ($p < 0,02$ и $p < 0,05$) [40].

Транспортеры стеролов *ABCG5* и *ABCG8* препятствуют потере гликемического контроля независимо от накопления фитостерола [43, 44]. Инсулинорезистентность печени напрямую способствует образованию холестериновых камней в желчном пузыре, поскольку деингибирование транскрипционного фактора forkhead box protein O1 (FOXO1) повышает экспрессию билиарных переносчиков ХС *ABCG5* и *ABCG8*, что приводит к увеличению билиарной секреции ХС [43]. Также тканеспецифическая делеция печеночных рецепторов инсулина выявила роль передачи сигналов инсулина в регуляции *ABCG5/G8* через белок FOXO1 [37]. У мышей с ожирением, лишенных рецепторов лептина (*db/db*), способствующего гетеродимеризации *ABCG5/G8*, снижен уровень белка *ABCG5/G8* в печени и ХС в желчи [41]. Аденовирус-опосредованная сверхэкспрессия *ABCG5/G8* у мышей *db/db* увеличила секрецию ХС в желчи и восстановила чувствительность печени к инсулину, что привело к уменьшению содержания глюкозы натощак и триглицеридов и к улучшению толерантности к глюкозе [45]. Мыши, нокаутированные по *ABCG5/G8*, демонстрировали ускоренное повышение концентрации глюкозы натощак на фоне высокожировой диеты по сравнению с животными дикого типа, что может свидетельствовать о потере гликемического контроля [44].

Учитывая все вышеперечисленные данные, нельзя исключить популяционный фактор наличия различных полиморфизмов генов *ABCG5/G8*, которые, вероятно, связаны с неблагоприятными метаболическими последствиями и повышенным риском ССЗ и СД2. Для подтверждения этого необходимо больше исследований, изучающих полиморфизмы *ABCG8* среди различных групп населения.

Заключение

Пути синтеза и метаболизм ХС изучены достаточно хорошо, однако их молекулярная основа, в частности пути экскреции ХС с участием ABCG5/G8 при ССЗ и СД2, от которых страдают миллионы людей во всем мире, требует дальнейшего изучения. Гетеродимерный переносчик стеролов ABCG5/G8 определяет гепатобилиарную секрецию ХС и отток ХС из энтероцитов обратно в просвет кишечника, тем самым способствуя выведению ХС из организма. Поэтому во многих исследованиях получены доказательства прямой связи мутаций генов ABCG5/G8 с увеличенным риском развития ССЗ. Причем даже гетерозиготные носители таких мутаций демонстрируют повышение уровня ксеностераола, ХС ЛПНП и риска ССЗ.

Увеличение синтеза ХС и снижение всасывания ХС и фитостеролов наблюдается у лиц с СД2 и связано с резистентностью к инсулину [46]. В нескольких работах полиморфизм ABCG8 был ассоциирован с уровнем глюкозы в плазме натощак, с резистентностью к инсулину и с риском СД2, поскольку нарушения метаболизма стеролов, наблюдаемые у лиц с СД2, вероятно, опосредованы низкой чувствительностью к инсулину [37]. Однако в нескольких работах не обнаружено различий в частоте вариантов последовательности генов ABCG5 и ABCG8 у лиц с наличием и отсутствием ССЗ и СД2, что, возможно, объясняется особенностями исследуемых популяционных групп [47]. Ассоциации полиморфизмов в генах ABCG5 и ABCG5/G8 с неоднородными фенотипическими характеристиками среди разных этнических групп могут существенно влиять на распространенность СД2 и ССЗ: так, мутации в гене ABCG5 чаще имеют пациенты из Китая, Японии, Индии (20 % известных случаев), а европеоиды чаще являются носителями мутаций в гене ABCG8 [48].

Учитывая механизм регуляции абсорбции стеролов ABCG5/G8, конечный эффект варианта гена, вероятно, сильно зависит от негенетических факторов образа жизни, таких как диета. И наоборот, влияние образа жизни пациента на здоровье также сильно зависит от генетического фона. Поэтому необходимы инновации в диетических и фармацевтических вмешательствах при гиперхолестеринемии, поскольку продемонстрировано, что изменчивость генов-переносчиков АВС может способствовать межиндивидуальной вариативности гипохолестеринемического эффекта статинов. Так, носители некоторых вариантов ABCG5/G8 хуже реагируют на терапию

статионами [2, 5], а у пациентов с СД2, принимавших статины, увеличивался уровень мРНК ABCG5 и ABCG8 по сравнению с теми, кто не принимал статины [40].

В связи с тем, что распространенность СД2 и ССЗ достаточно высока, понимание механизмов, связанных с их развитием, в том числе вклада генетических факторов, таких как мутации генов ABCG5/G8, необходимо не только для поиска потенциальных терапевтических точек воздействия, выделения популяционных групп риска, но и для формирования профилактических мероприятий.

Список литературы / References

1. Plummer A.M., Culbertson A.T., Liao M. The ABCs of sterol transport. *Annu. Rev. Physiol.*, 2021; 83: 153–181. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-094944
2. Schumacher T., Benndorf R.A. ABC transport proteins in cardiovascular disease – A brief summary. *Molecules*, 2017; 22 (4): 589. doi: 10.3390/molecules22040589
3. Wang H.H., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020; 1276: 105–136. doi: 10.1007/978-981-15-6082-8_8
4. Teng M.S., Yeh K.H., Hsu L.A., Chou H.H., Er L.K., Wu S., Ko Y.L. Differential effects of ABCG5/G8 gene region variants on lipid profile, blood pressure status, and gallstone disease history in Taiwan. *Genes (Basel)*, 2023; 14 (3): 754. doi: 10.3390/genes14030754
5. Fong V., Patel S.B. Recent advances in ABCG5 and ABCG8 variants. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2021; 32 (2): 117–122. doi: 10.1097/MOL.0000000000000734
6. Brown J.M., Yu L. Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membrane. *Subcell. Biochem.*, 2010; 51: 337–380. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8_12
7. Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O.K., Graf G.A., Lee J.Y. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem. Soc. Trans.*, 2019; 47 (5): 1259–1268. doi: 10.1042/BST20190130
8. Patel S.B., Graf G.A., Temel R.E. ABCG5 and ABCG8: more than a defense against xenosterols. *J. Lipid Res.*, 2018; 59 (7): 1103–1113. doi: 10.1194/jlr.R084244
9. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azocar L., Riveras E., Ugarte G.D., Toliat M., Nürnberg P., Lieb W., Franke A., Hinz S., Burmeister G., von Schönfels W., Schafmayer C., Völzke H., Völker U., Homuth G., Lerch M.M., Santos J.L., Puschel K., Bambs C., Roa J.C., Gutiérrez R.A., Hampe J., de Ferrari G.V., Miquel J.F. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci. Rep.*, 2019; 9 (1): 772. doi: 10.1038/s41598-018-35852-z
10. Chen Y., Weng Z., Liu Q., Shao W., Guo W., Chen C., Jiao L., Wang Q., Lu Q., Sun H., Gu A.,

- Hu H., Jiang Z. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, 2019; 1865 (10): 2576–2585. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.06.016
11. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (9): 5038. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038 [Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russ. J. Cardiol.*, 2022; 27 (9): 5038. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038].
12. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Alexandersson K.F., Tragante V., Thorsteinsdóttir M., Eiriksson F.F., Gretarsdóttir S., Björnsson E., Magnusson O., Sveinbjörnsson G., Jonsdóttir I., Steinthorsdóttir V., Ferkingstad E., Jensson B.Ö., Stefansson H., Olafsson I., Christensen A.H., Torp-Pedersen C., Køber L., Pedersen O.B., Erikstrup C., Sørensen E., Brunak S., Banasik K., Hansen T.F., Nyegaard M., Eyjolfsson G.I. Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (28): 2618–2628. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa531
13. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малутина С.К. Ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ у мужчин и у женщин различных возрастных групп (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз*, 2019; 15 (2): 32–38. doi: 10.15372/ATER20190205 [Grigorieva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*, 2019; 15 (2): 32–38. (In Russ.). doi: 10.15372/ATER20190205].
14. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000; 290 (5497): 1771–1775. doi: 10.1126/science.290.5497.1771
15. Bastida J.M., Benito R., González-Porras J.R., Rivera J. *ABCG5* and *ABCG8* gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction. *Platelets*, 2021; 32 (4): 573–577. doi: 10.1080/09537104.2020.1779926
16. Kawamura R., Saiki H., Tada H., Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2018; 12 (1): 246–249. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.017
17. Zhang H., Mo X.B., Xu T., Lei S.F., Zhang Y.H. Detecting novel genes for low-density lipoprotein cholesterol in European population using bioinformatics analysis. *Per. Med.*, 2016; 13 (3): 225–231. doi: 10.2217/pme.16.1
18. Srivastava A., Garg N., Srivastava A., Srivastava K., Mittal B. Effect of genetic variant (rs11887534) in *ABCG8* gene in coronary artery disease and response to atorvastatin therapy. *Dis. Markers*, 2010; 28 (5): 307–313. doi: 10.3233/DMA-2010-0710
19. IBC 50K CAD Consortium. Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet.*, 2011; 7 (9): e1002260. doi: 10.1371/journal.pgen.1002260
20. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The *ABCG5/8* cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (20): 2121–2128. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.055
21. Scholz M., Horn K., Pott J., Gross A., Kleber M.E., Delgado G.E., Mishra P.P., Kirsten H., Gieger C., Müller-Nurasyid M., Tönjes A., Kovacs P., Lehtimäki T., Raitakari O., Kähönen M., Gylling H., Baber R., Isermann B., Stumvoll M., Loeffler M., März W., Meitinger T., Peters A., Thiery J., Teupser D., Ceglarek U. Genome-wide meta-analysis of phytosterols reveals five novel loci and a detrimental effect on coronary atherosclerosis. *Nat. Commun.*, 2022; 13 (1): 143. doi: 10.1038/s41467-021-27706-6
22. Teupser D., Baber R., Ceglarek U., Scholz M., Illig T., Gieger C., Holdt L.M., Leichtle A., Greiser K.H., Huster D., Linsel-Nitschke P., Schäfer A., Braund P.S., Tired L., Stark K., Raaz-Schrauder D., Fiedler G.M., Wilfert W., Beutner F., Gielen S., Grosshennig A., König I.R., Lichtner P., Heid I.M., Kluttig A., El Mokhtari N.E., Rubin D., Ekici A.B., Reis A., Garlich C.D., Hall A.S., Matthes G., Wittekind C. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2010; 3 (4): 331–339. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.907873
23. Chen Z.C., Shin S.J., Kuo K.K., Lin K.D., Yu M.L., Hsiao P.J. Significant association of *ABCG8:D19H* gene polymorphism with hypercholesterolemia and insulin resistance. *J. Hum. Genet.*, 2008; 53 (8): 757–763. doi: 10.1007/s10038-008-0310-2
24. Koeijvoets K.C., van der Net J.B., Dallinga-Thie G.M., Steyerberg E.W., Mensink R.P., Kastelein J.J., Sijbrands E.J., Plat J. *ABCG8* gene polymorphisms, plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2009; 204 (2): 453–458. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.018
25. Nomura A., Emdin C.A., Won H.H., Peloso G.M., Natarajan P., Ardissino D., Danesh J., Schunkert H., Correa A., Bown M.J., Samani N.J., Erdmann J., McPherson R., Watkins H., Saleheen D., Elosua R., Kawashiri M.A., Tada H., Gupta N., Shah S.H., Rader D.J., Gabriel S., Khera A.V., Kathiresan S. Heterozygous *ABCG5* gene deficiency and risk of coronary artery disease. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2020; 13 (5): 417–423. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002871
26. Hubacek J.A., Berge K.E., Stefkova J., Pitha J., Skodova Z., Lanska V., Poledne R. Polymorphisms in *ABCG5* and *ABCG8* transporters and plasma cholesterol levels. *Physiol. Res.*, 2004; 53: 395–401.
27. Jakulj L., Vissers M.N., Tanck M.W., Hutten B.A., Stellaard F., Kastelein J.J., Dallinga-Thie G.M. *ABCG5/G8* polymorphisms and markers of cholesterol metabolism: systematic review and meta-analysis. *J. Lipid. Res.*, 2010; 51 (10): 3016–3023. doi: 10.1194/jlr.M008128
28. Gylling H., Hallikainen M., Rajaratnam R.A., Simonen P., Pihlajamäki J., Laakso M., Miettinen T.A. The metabolism of plant sterols is disturbed in postmenopausal women with coronary artery disease. *Metabolism*, 2009; 58 (3): 401–407. doi: 10.1016/j.metabol.2008.10.015
29. Szilvási A., Andrikovics H., Pongrácz E., Kalina A., Komlósi Z., Klein I., Tordai A. Frequencies of four ATP-binding cassette transporter G8 polymorphisms

- in patients with ischemic vascular diseases. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2010; 14 (5): 667–672. doi: 10.1089/gtmb.2010.0035
30. Rudkowska I., Jones P.J. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr. Rev.*, 2008; 66 (6): 343–348. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00042.x
31. Li R., Liu Y., Shi J., Yu Y., Lu H., Yu L., Liu Y., Zhang F. Diosgenin regulates cholesterol metabolism in hypercholesterolemic rats by inhibiting NPC1L1 and enhancing ABCG5 and ABCG8. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019; 1864 (8): 1124–1133. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.04.010
32. Yousri N.A., Suhre K., Yassin E., Al-Shakaki A., Robay A., Elshafei M., Chidiac O., Hunt S.C., Crystal R.G., Fakhro K.A. Metabolic and metabo-clinical signatures of type 2 diabetes, obesity, retinopathy, and dyslipidemia. *Diabetes*, 2022; 71 (2): 184–205. doi: 10.2337/db21-0490
33. Gok O., Karaali Z.E., Acar L., Kilic U., Ergen A. ABCG5 and ABCG8 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus in the Turkish population. *Can. J. Diabetes*, 2015; 39 (5): 405–410. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.04.004
34. Gylling H., Hallikainen M., Pihlajamäki J., Agren J., Laakso M., Rajaratnam R.A., Rauramaa R., Miettinen T.A. Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associate with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *J. Lipid. Res.*, 2004; 45 (9): 1660–1665. doi: 10.1194/jlr.M300522-JLR200
35. Lee S., Choi S.A., Hong J., Kim Y., Hong G., Baik S., Choi K., Lee M.K., Lee K.R. Identification of genetic variants related to metabolic syndrome by next-generation sequencing. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2022; 14 (1): 119. doi: 10.1186/s13098-022-00893-y
36. Cederberg H., Gylling H., Miettinen T.A., Paananen J., Vangipurapu J., Pihlajamäki J., Kuulasmaa T., Stančáková A., Smith U., Kuusisto J., Laakso M. Non-cholesterol sterol levels predict hyperglycemia and conversion to type 2 diabetes in Finnish men. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e67406. doi: 10.1371/journal.pone.0067406
37. de Mello V.D., Lindström J., Eriksson J.G., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Pihlajamäki J., Tuomilehto J., Uusitupa M. Markers of cholesterol metabolism as biomarkers in predicting diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015; 25 (7): 635–642. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.012
38. Lotta L.A., Sharp S.J., Burgess S., Perry J.R.B., Stewart I.D., Willems S.M., Luan J., Ardanaz E., Arriola L., Balkau B., Boeing H., Deloukas P., Forouhi N.G., Franks P.W., Grioni S., Kaaks R., Key T.J., Navarro C., Nilsson P.M., Overvad K., Palli D., Panico S., Quirys J.R., Riboli E., Rolandsson O., Sacerdote C., Salamanca E.C., Slimani N., Spijkerman A.M., Tjonneland A., Tumino R., van der A D.L., van der Schouw Y.T., McCarthy M.I., Barroso I., O’Rahilly S., Savage D.B., Sattar N., Langenberg C., Scott R.A., Wareham N.J. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (13): 1383–1391. doi: 10.1001/jama.2016.14568
39. Abed E., Jarrar Y., Alhawari H., Abdullah S., Zihlif M. The association of cytochrome 7A1 and ATP-binding cassette G8 genotypes with type 2 diabetes among Jordanian patients. *Drug Metab. Pers. Ther.*, 2021; 37 (2): 149–154. doi: 10.1515/dmpt-2021-0164
40. Lally S., Tan C.Y., Owens D., Tomkin G.H. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia*, 2006; 49 (5): 1008–1016. doi: 10.1007/s00125-006-0177-8
41. Sabeva N.S., Rouse E.J., Graf G.A. Defects in the leptin axis reduce abundance of the ABCG5-ABCG8 sterol transporter in liver. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282 (31): 22397–22405. doi: 10.1074/jbc.M702236200
42. Scoggan K.A., Gruber H., Chen Q., Plouffe L.J., Lefebvre J.M., Wang B., Bertinato J., L’Abbé M.R., Hayward S., Ratnayake W.M. Increased incorporation of dietary plant sterols and cholesterol correlates with decreased expression of hepatic and intestinal Abcg5 and Abcg8 in diabetic BB rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20 (3): 177–186. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.011
43. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., Unterman T.G., Carey M.C., Kahn C.R. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med.*, 2008; 14 (7): 778–782. doi: 10.1038/nm1785
44. Su K., Sabeva N.S., Liu J., Wang Y., Bhatnagar S., van der Westhuyzen D.R., Graf G.A. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter opposes the development of fatty liver disease and loss of glycemic control independently of phytosterol accumulation. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287 (34): 28564–28575. doi: 10.1074/jbc.M112.360081
45. Su K., Sabeva N.S., Wang Y., Liu X., Lester J.D., Liu J., Liang S., Graf G.A. Acceleration of biliary cholesterol secretion restores glycemic control and alleviates hypertriglyceridemia in obese db/db mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014; 34 (1): 26–33. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302355
46. Sutherland W.H., Scott R.S., Lintott C.J., Robertson M.C., Stapely S.A., Cox C. Plasma non-cholesterol sterols in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.*, 1992; 24 (4): 172–175. doi: 10.1055/s-2007-1003287
47. Li Q., Yin R.X., Wei X.L., Yan T.T., Aung L.H., Wu D.F., Wu J.Z., Lin W.X., Liu C.W., Pan S.L. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels. *PLoS One*, 2012; 7 (5): e37972. doi: 10.1371/journal.pone.0037972
48. Lu K., Lee M.-H., Hazard S. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 69: 278–290. doi: 10.1086/321294

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, проф. отдела образования, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Татьяна Евгеньевна Нотова, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Татьяна Станиславовна Суворова, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5809-2241, e-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru

Давид Львович Непомнящих, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Tatiana E. Notova, therapist, gastroenterologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Tatyana S. Suvorova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of internal medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5809-2241, e-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru

David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor of the chair for internal medicine of department of general medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: dln_nco@mail.ru

Статья поступила 24.12.2023

После доработки 04.01.2024

Принята к печати 14.01.2024

Received 24.12.2023

Revision received 04.01.2024

Accepted 14.01.2024



DOI 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-16-23

Ассоциация проатерогенных факторов риска с уровнем тиреотропного гормона у женщин 25–44 лет**В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, С.М. Воевода, Е.М. Стахнёва, Д.В. Денисова**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции обмена веществ. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о повышенном риске развития метаболического синдрома (МС) у лиц с гипотиреозом, однако недостаточно сведений о влиянии высоконормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на метаболизм. **Материал и методы.** Исследование выполнено на основе репрезентативной выборки лиц в возрасте 25–44 лет ($n = 1513$, из них 840 женщин). В анализ вошли показатели 343 женщин. Проведено анкетирование, антропометрическое и биохимическое исследование. Биохимические показатели анализировали в квартилях содержания ТТГ. Определение МС выполнено с использованием критериев NCEP ATP III (2001), IDF (2005), ВНОК (2009). **Результаты.** Содержание ТТГ в обследованной выборке составило 1,5 [1,0; 2,2] мЕд/л (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]). Среди женщин 25–44 лет менее благоприятные метаболические показатели имеют женщины с высоконормальным уровнем ТТГ (3,1 [2,7; 3,8] мЕд/л). МС выявлен в 31 % случаев, с преимущественным увеличением частоты абдоминального ожирения — в 51 %, повышением концентрации триглицеридов — в 18 %. У женщин с гипертриглицеридемией содержание ТТГ больше, чем у имеющих нормальный уровень триглицеридов (соответственно $2,4 \pm 1,6$ и $1,8 \pm 1,3$ мЕд/л, $p = 0,007$). **Заключение.** У женщин 25–44 лет высоконормальный уровень ТТГ чаще связан с метаболическим нездоровьем.

Ключевые слова: метаболический синдром, молодые женщины, тиреотропный гормон, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002.

Автор для переписки: Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorgova2009@yandex.ru

Для цитирования: Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Воевода С.М., Стахнёва Е.М., Денисова Д.В. Ассоциация проатерогенных факторов риска с уровнем тиреотропного гормона у женщин 25–44 лет. *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 16–23. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-16-23

Association of pro-atherogenic risk factors with thyroid-stimulating hormone level in women 25–44 years old**V.I. Alferova, S.V. Mustafina, O.D. Rymar, L.V. Shcherbakova, S.M. Voevoda, E.M. Stakhneva, D.V. Denisova**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

© Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Воевода С.М., Стахнёва Е.М., Денисова Д.В., 2024

Abstract

Thyroid hormones play an important role in regulating metabolism. A large body of literature suggests an increased risk of developing metabolic syndrome (MS) in individuals with hypothyroidism, but little data exists on the effects of high-normal levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) on metabolism. **Material and methods.** The study was conducted on a representative sample of people aged 25–44 years ($n = 1513$, of which 840 were women). The analysis included the results of 343 women. A questionnaire, anthropometric and biochemical study were carried out. Biochemical parameters were analyzed in quartiles of TSH content. Determination of MS was carried out using the criteria of NCEP ATP III (2001), IDF (2005), VNOK (2009). **Results.** TSH content in the examined sample was 1.5 [1.0; 2.2] mU/l (median [lower quartile; upper quartile]). Among women 25–44 years old, women with highly normal TSH level (3.1 [2.7, 3.8] mU/l) have less favorable metabolic parameters. MS was detected in 31 % cases, with a predominant increase in the frequency of abdominal obesity – in 51 %, with increased triglyceride levels – in 18 %. Women with hypertriglyceridemia had higher TSH content than those with normal triglyceride levels (2.4 ± 1.6 vs. 1.8 ± 1.3 mU/L, respectively, $p = 0.007$). **Conclusions.** In women 25–44 years of age, high-normal TSH content is more often associated with metabolic unhealth.

Keywords: metabolic syndrome, young women, thyroid-stimulating hormone, abdominal obesity, hypertriglyceridemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the budget topic FWNR-2024-0002.

Correspondence: Alferova V.I., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Citation: Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Voevoda S.M., Stakhneva E.M., Denisova D.V. Association of pro-atherogenic risk factors with thyroid-stimulating hormone level in women 25–44 years old. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 16–23. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-16-23

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластеризацию факторов сердечно-сосудистого риска, включающую легко оцениваемые в рутинной клинической практике антропометрические и лабораторные показатели (окружность талии (ОТ), содержание глюкозы, липидный профиль, артериальное давление (АД)) [1]. Авторы Национального обследования здоровья и питания (NHANES) США пришли к выводу, что распространенность МС с 1999 по 2014 г. возросла с 27,9 до 31,5 % [2], он встречается примерно у четверти населения мира [3]. Увеличение распространенности МС приводит к ухудшению эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа, увеличению кардиоваскулярных, бронхолегочных, гастроэнтерологических и онкологических заболеваний [1], что подчеркивает актуальность изучения эпидемиологических и клинических аспектов этого состояния.

Щитовидная железа играет важную роль в регуляции обмена веществ. Синтезирующиеся в ней гормоны оказывают множественное воздействие на метаболизм глюкозы и липидов, регулирование АД и потребление энергии. Дисфункции щитовидной железы способствуют различным метаболическим, а также сердечно-

сосудистым структурным и функциональным изменениям, повышая кардиометаболический риск [4]. Недавние исследования показали, что пациенты с гипотиреозом и субклиническим гипотиреозом имели повышенный риск развития МС [5]. По результатам большого популяционного исследования ($n = 24765$) Y.C. Chang et al. заключают, что высоконормальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) является маркером кардиометаболического риска, связанного с абдоминальным ожирением (АО), повышенным АД, дислипидемией, гиперурикемией, воспалением и гиперкоагуляцией. При этом большую часть связей дисфункции щитовидной железы и МС опосредует инсулинорезистентность [6]. В результате высоконормальному содержанию ТТГ отводят роль нового кардиометаболического маркера. Таким образом, изучение связи разных уровней ТТГ с антропометрическими параметрами, липидными и углеводными показателями у женщин молодого возраста является актуальной проблемой.

Материал и методы

В 2013–2017 гг. обследована репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–44 лет, проживающих в Новосибирске – крупнейшем индустриальном городе Сибири. Для построения

выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Октябрьскому району (типичный район Новосибирска по его административным, социальным, этническим характеристикам). С помощью генератора случайных чисел была сформирована репрезентативная выборка в объеме 2500 человек. Всего обследовано 1513 человек, из них 840 женщин. После исключения участниц, не соответствующих критериям отбора, методом случайных чисел сформирована итоговая подвыборка из 343 женщин. Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 года, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании; критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови для проведения гормонального и биохимического исследования. Дизайн исследования: одномоментное популяционное исследование.

В рамках обследования всем участницам проводились антропометрические измерения (масса тела и рост с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг) / рост (м)², ОТ). Рост измеряли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере (погрешность измерения $\pm 0,5$ см), массу тела — в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метрологическую поверку (погрешность измерения $\pm 0,1$ кг). ОТ определяли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним краем гребня подвздошной кости (погрешность измерения ± 1 см). АД измеряли трехкратно с помощью автоматического тонометра M5-I (Omron, Япония), в анализе использовали среднее значение трех измерений. Для проведения биохимического и гормонального исследования забирали венозную кровь из локтевой вены утром натощак, через 12 ч после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при -70°C .

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы определяли на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) с использованием стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Концентрацию ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП}), \text{ мг/дл.}$

Концентрацию ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ из мг/дл переводили в ммоль/л по формуле: $\text{ХС (мг/дл)} = \text{ХС (ммоль/л)} / 0,0113$, содержание глюкозы сыворотки в уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) — по формуле: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. Концентрацию ТТГ определяли методом ИФА с помощью тест-систем Thyrotropin Hormone Elisa (Monobind Inc., США) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия), за референсные значения принимали указанные в инструкции (0,39–6,16 мЕд/л).

Наличие нарушений менструального цикла, заболеваний щитовидной железы в анамнезе, привычки курения оценивали с помощью анализа данных структурированного вопросника. Наличие МС устанавливалось на основании критериев американского руководства NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001) [7], Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) [8], IDF (International Diabetes Federation, 2005) [9]. Согласно критериям NCEP ATP III (2001) — это три и более из нижеперечисленных компонентов: ОТ больше 88 см у женщин, концентрация ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., содержание глюкозы в крови $\geq 6,1$ ммоль/л; по критериям ВНОК (2009) — ОТ больше 80 см у женщин плюс наличие не менее двух из следующих составляющих: АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., концентрация ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, глюкозы плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л; по критериям IDF (2005) — ОТ больше 80 см у женщин плюс наличие не менее двух из следующих компонентов: АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л.

Характер распределения непрерывных показателей, оценивавшийся по тесту Колмогорова — Смирнова, указывает на его отличие от нормального. Данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины, а также как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение, Me [Q1; Q2], где Me — медиана, Q1 и Q2 — соответственно нижняя и верхняя квартили. Показатели представлены в квартилях ТТГ. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполнено с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

С учетом критериев включения и исключения в рамках представленной работы проанализированы данные 343 женщин (возраст $35,8 \pm 5,7$ года, $36,1 [30,6; 41,1]$ года). Как показано нами ранее, содержание ТТГ у женщин 25–44 лет составляет $1,48 [0,98; 2,19]$ мЕд/л [10]. Нами проведена оценка частоты МС и его отдельных компонентов в квартилях ТТГ (табл. 1). Во всех квартилях ТТГ обнаружена сопоставимая частота МС при использовании всех трех классификаций. Не получено разницы в частоте гипохолестеринемии ЛПВП, гиперхолестеринемии ЛПНП, артериальной гипертензии и гипергли-

кемии в квартилях ТТГ, однако выявлен статистически значимый тренд на увеличение частоты АО по критериям ВНОК, 2009 ($p_{\text{тренда}} = 0,023$) и NCEP АТР III, 2001 ($p_{\text{тренда}} = 0,025$), а также гипертриглицеридемии (гиперТГ) ($p_{\text{тренда}} = 0,028$).

Также нами изучено содержание ТТГ при наличии или отсутствии МС и его компонентов у женщин 25–44 лет (табл. 2). Показано, что у женщин с гиперТГ уровень ТТГ был достоверно выше, чем у женщин с концентрацией ТГ $< 1,7$ ммоль/л. При использовании любой из представленных классификаций содержание ТТГ не зависело от наличия МС.

Таблица 1

Процентное соотношение компонентов МС в квартилях ТТГ у женщин в популяционной выборке 25–44 лет

Table 1

Percentage of metabolic syndrome components in TSH quartiles in women in a population sample 25–44 years old

Показатель / Parameter	Квартиль ТТГ, мЕд/л / Quartile of TSH, mU/l								$p_{\text{тренда}}$
	1 0,7 [0,5; 0,9] ($n = 84$)		2 1,3 [1,1; 1,4] ($n = 87$)		3 1,8 [1,6; 1,9] ($n = 86$)		4 3,1 [2,7; 3,8] ($n = 86$)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ОТ ≥ 80 см (ВНОК, 2009) / WC ≥ 80 см	40	47,6	26	29,9	40	46,5	44	51,2	0,023
ОТ ≥ 88 см (NCEP АТР III, 2001) / WC ≥ 88 см	23	27,4	11	12,6	20	23,3	27	31,4	0,025
Содержание триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л / Triglyceride content ≥ 1.7 mmol/l	6	7,1	4	4,7	9	10,5	15	17,6	0,028
Содержание ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л / HDL-C content < 1.3 mmol/l	33	39,3	24	27,9	28	32,6	37	43,5	0,146
Содержание ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л / LDL-C content ≥ 3.0 mmol/l	45	53,6	43	50,0	50	58,1	49	57,6	0,678
АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. / BP $\geq 130/85$ mm Hg	12	14,3	15	17,2	16	18,6	24	27,9	0,130
АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. / BP $\geq 140/90$ mm Hg	5	6,0	7	8,0	8	9,3	14	16,3	0,124
Содержание ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л / Glucose content ≥ 5.6 mmol/l	35	41,7	42	48,3	45	52,3	45	52,9	0,435
Содержание ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л / Glucose content ≥ 6.1 mmol/l	10	11,9	16	18,4	18	20,9	19	22,4	0,307
Диагностирован МС по критериям ВНОК, 2009 / Metabolic syndrome diagnosed according to All-Russian Scientific Society of Cardi- ologists criteria	17	20,2	12	13,8	16	18,6	25	29,4	0,081
Диагностирован МС по критериям NCEP АТР III, 2001 / Metabolic syndrome diagnosed according to NCEP АТР III, 2001 criteria	14	16,7	10	11,5	12	14,0	18	21,2	0,344
Диагностирован МС по критериям IDF, 2005 / Metabolic syndrome diagnosed according to IDF, 2005 criteria	19	22,6	12	13,8	22	25,6	27	31,4	0,050

Таблица 2

Содержание ТТГ при наличии или отсутствии МС и его компонентов у женщин 25–44 лет

Table 2

TSH content in the presence or absence of metabolic syndrome and its components in women 25–44 years old

Показатель / Parameter	Содержание ТТГ / TSH content	<i>p</i>
ОТ ≥ 80 см / WC ≥ 80 cm ОТ < 80 см / WC < 80 cm	2,0 ± 1,6 1,8 ± 1,3	0,323
ОТ ≥ 88 см / WC ≥ 88 cm ОТ < 88 см / WC < 88 cm	2,1 ± 1,9 1,8 ± 1,3	0,273
Содержание ТГ ≥ 1,7 ммоль/л / Triglyceride content ≥ 1.7 mmol/l ТГ < 1,7 ммоль/л / Triglyceride content < 1.7 mmol/l	2,4 ± 1,6 1,8 ± 1,3	0,007
Содержание ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л / LDL-C content < 1.2 mmol/l Содержание ХС ЛПВП ≥ 1,2 ммоль/л / HDL-C ≥ 1.2 mmol/l	2,0 ± 1,5 1,8 ± 1,3	0,370
Содержание ХС ЛПВП < 1,3 ммоль/л / HDL-C content < 1.3 mmol/l Содержание ХС ЛПВП ≥ 1,3 ммоль/л / HDL-C content ≥ 1.3 mmol/l	1,9 ± 1,4 1,8 ± 1,4	0,341
АД ≥ 130/85 мм рт. ст. / BP ≥ 130/85 mm Hg АД < 130/85 мм рт. ст. / BP < 130/85 mm Hg	2,1 ± 1,6 1,8 ± 1,4	0,070
АД ≥ 140/90 мм рт. ст. / BP ≥ 140/90 mm Hg АД < 140/90 мм рт. ст. / BP < 140/90 mm Hg	2,0 ± 1,1 1,8 ± 1,5	0,085
Содержание ГПН ≥ 6,1 ммоль/л / Glucose content ≥ 6.1 mmol/l ГПН < 6,1 ммоль/л / Glucose content < 6.1 mmol/l	2,0 ± 1,5 1,8 ± 1,3	0,089
Содержание ГПН ≥ 5,6 ммоль/л / Glucose ≥ 5.6 mmol/l Содержание ГПН < 5,6 ммоль/л / Glucose < 5.6 mmol/l	1,9 ± 1,4 1,7 ± 1,3	0,220
Содержание ХС ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л / LDL-C content ≥ 3.0 mmol/l Содержание ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л / LDL-C content < 3.0 mmol/l	1,9 ± 1,5 1,8 ± 1,2	0,527
МС по критериям NCEPATP, 2001 / Metabolic syndrome according NCEPATP, 2001 criteria Лица без МС / Participants without metabolic syndrome	2,1 ± 1,7 1,8 ± 1,3	0,316
МС по критериям IDF, 2005 / Metabolic syndrome according IDF, 2005 criteria Лица без МС / Participants without metabolic syndrome	2,1 ± 1,6 1,8 ± 1,4	0,118

Таким образом, более неблагоприятные метаболические показатели имеют молодые женщины с высоконормальным содержанием ТТГ (3,1 [2,7; 3,8] мЕд/л). МС выявлен у 31,4 % с преимущественным увеличением частоты АО (51,2 %) и гиперТГ (17,6 %). Женщины, имеющие медиану ТТГ 1,3 [1,1; 1,4] мЕд/л (соответствует 2-й квантили), продемонстрировали наиболее благоприятные метаболические показатели: МС обнаружен у 13,8 %, АО – у 30 %, гиперТГ – менее чем у 5 %.

Обсуждение

Распространенность МС в России высока даже в молодых группах населения. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2017 г. в четырех регионах России, по крите-

риям IDF, 2005, среди женщин в возрасте 25–34 лет она составила 12,1 %, в возрасте 35–44 лет – 21,4 % [11]. В исследовании О. Sidorenkov et al. сообщалось, что в Архангельске стандартизованная по возрасту распространенность МС среди женщин равнялась 19,8 % по критериям NCEPATP III, 2001, и 23,1 % по критериям IDF, 2005 [12]. В изучаемой нами выборке частота МС по критериям ВНОК, 2009, среди женщин 25–44 лет составила 21,5 %, наименьшая частота МС регистрировалась по критериям NCEPATP III – 13,9 % [13]. В работе F. Mezhal et al. проанализирована распространенность МС и его компонентов в выборке жителей ОАЭ. Среди женщин (*n* = 1965, возраст 24,5 ± 6,3 года) частота МС по критериям NCEPATP III, 2001, составила 17 % [14].

Ранее нами показано, что высоконормальный уровень ТТГ связан с ухудшением метаболических показателей у женщин молодого возраста [15]: с повышением содержания ТТГ выявлено увеличение ОТ и концентрации ТГ. В литературе представлены данные не только о более высокой частоте отдельных компонентов МС у лиц с высоконормальным уровнем ТТГ [16], но и о более высокой частоте смерти от всех причин у лиц, перенесших инфаркт миокарда после проведения чрескожного коронарного вмешательства, у которых концентрация ТТГ находилась в верхнем тертиле референсных значений по сравнению с пациентами с уровнем ТТГ в первых двух тертилях [17].

В настоящей работе получено, что женщины с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л имели более высокое содержание ТТГ, чем обследованные с концентрацией ТГ $< 1,7$ ммоль/л. Ранее нами при обследовании лиц 45–69 лет и выделении крайней пятой квинтильной группы с содержанием ТТГ в диапазоне от 1,71 до 4,05 мЕд/л выявлено повышение уровня ТГ, ОХС и ХС ЛПНП и снижение концентрации ТТГ в крови. Значительно увеличен, приблизительно в 1,5 раза, и коэффициент атерогенности у индивидуумов с уровнем ТТГ верхнего квинтиля [18].

По сообщению S. Ruhl et al., в выборке мужчин и женщин ($n = 1333$, возраст $51,6 \pm 0,4$ года) после стандартизации по полу и возрасту установлено, что у лиц с уровнем ТТГ в диапазоне 2,5–4,5 мЕд/л содержание ТГ было больше, чем у участников с более низким уровнем ТТГ ($1,6 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,02$ мЕд/л соответственно, $p = 0,023$) [19]. К.А. Shin et al. сообщали, что в выборке женщин ($n = 7575$, возраст $45,1 \pm 11,0$ года) в квартилях ТТГ значимо увеличивались возраст (с $43,9 \pm 11,5$ года в первой квартили до $45,3 \pm 11,7$ в четвертой, $p < 0,001$), ОТ (соответственно $72,3 \pm 7,9$ и $73,3 \pm 7,8$ см, $p < 0,001$), содержание ОХС ($4,8 \pm 0,9$ и $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л, $p < 0,001$), ТГ ($0,96 \pm 0,58$ и $1,04 \pm 0,6$ ммоль/л, $p = 0,002$), ХС ЛПНП ($2,8 \pm 0,8$ и $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,001$), снижалась концентрация ХС ЛПВП (с $1,62 \pm 0,36$ до $1,60 \pm 0,36$ ммоль/л, $p = 0,046$) [20]. J.Y. Oh et al., изучавшие связь уровня ТТГ с компонентами МС у эутиреоидных женщин ($n = 2760$, возраст $25,0 \pm 5,0$ года), установили, что пациентки с содержанием ТТГ $> 2,5$ мЕд/л чаще, чем обследованные с концентрацией ТТГ $\leq 2,5$ мЕд/л, имели МС по критериям IDF, 2005 (соответственно 7,5 и 4,8 %, $p = 0,016$), а также АО (соответственно 22,3 и 17,3 %, $p = 0,012$) и гиперТГ (8,0 и 4,2 %, $p < 0,001$) [21].

Заключение

По полученным нами данным, более неблагоприятные метаболические показатели имеют молодые женщины с высоконормальным содержанием ТТГ: наибольшая частота АО и гиперТГ выявлена у женщин с уровнем ТТГ 3,1 [2,7; 3,8] мЕд/л, соответствующим верхней квартили, реже они встречаются у молодых женщин с ТТГ в диапазоне второй квартили (1,3 [1,1; 1,4] мЕд/л).

Список литературы / References

1. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
2. Marcotte-Chénard A., Deshayes T.A., Ghachem A., Brochu M. Prevalence of the metabolic syndrome between 1999 and 2014 in the United States adult population and the impact of the 2007–2008 recession: an NHANES study. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2019; 44 (8): 861–868. doi: 10.1139/apnm-2018-0648
3. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2018; 20: 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
4. Рюткина Л.А., Рюткин Д.С. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства. *Ожирение и метаболизм*, 2020; 17 (1): 41–47. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: reasons for drug intervention. *Obesity and Metabolism*, 2020; 17 (1): 41–47. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12282
5. Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: a narrative review. *Nutrients*, 2023; 16 (1): 87. doi: 10.3390/nu16010087
6. Chang Y.C., Hua S.C., Chang C.H., Kao W.Y., Lee H.L., Chuang L.M., Huang Y.T., Lai M.S. High TSH level within normal range is associated with obesity, dyslipidemia, hypertension, inflammation, hypercoagulability, and the metabolic syndrome: a novel cardiometabolic marker. *J. Clin. Med.*, 2019; 8 (6). doi: 10.3390/jcm8060817

7. Pasternak R.C. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol. Clin.* 2003; 21 (3): 393–398. doi: 10.1016/s0733-8651(03)00080-8
8. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. *Практич. медицина*, 2010; 5 (44): 81–101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. *Pract. Med.*, 2010; 5 (44): 81–101 (In Russ.)].
9. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.*, 2006; 23 (5): 469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
10. Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., Шахтштейнер Е.В., Стахнёва Е.М., Щербаклова Л.В. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. *Доктор.Ру*, 2019; 10 (165): 46–51. [Rymar O.D., Voevoda S.M., Denisova D.V., Shakhshneider E.V., Stakhnyova E.M., Shcherbakova L.V. Thyroid-stimulating hormone and prolactin levels in a population-based sample of women aged 25 to 45. *Doctor.Ru*, 2019; 10 (165): 46–51. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-5
11. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2020; 19 (4): 2600. [Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Maksimov S.A., Karamnova N.S., Yarovaya E.B., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular. Ther. Prevent.*, 2020; 19 (4): 2600. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600
12. Sidorenkov O., Nilssen O., Brenn T., Martiushov S., Arkhipovsky V.L., Grijbovski A.M. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study. *BMC Public Health*, 2010; 10: 23. doi: 10.1186/1471-2458-10-23
13. Рагино Ю.И., Облаухова В.И., Денисова Д.В., Ковалькова Н.А. Абдоминальное ожирение и другие компоненты метаболического синдрома среди молодого населения г. Новосибирска. *Сиб. мед. журн.*, 2020; 35 (1): 167–176. [Ragino Yu.I., Oblaukhova V.I., Denisova D.V., Kovalkova N.A. Abdominal obesity and other components of metabolic syndrome among the young population of Novosibirsk. *Sib. Med. J.*, 2020; 35 (1): 167–176. (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-167-176
14. Mezhal F., Ahmad A., Abdulle A., Leinberger-Jabari A., Oulhaj A., AlJunaibi A., Alnaeemi A., Al Dhaheri A.S., AlZaabi E., Al-Maskari F., AlAnouti F., Alsafar H., Alkaabi J., Wareth L.A., Aljaber M., Kazim M., Alblooshi M., Al-Houqani M., Hag Ali M., Oumeziane N., El-Shahawy O., Al-Rifai R.H., Sherman S., Shah S.M., Loney T., Almahmeed W., Idaghdour Y., Ahmed L.A., Ali R. Metabolic syndrome in fasting and non-fasting participants: the UAE Healthy Future Study. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, 2022; 19 (21): 13757. doi: 10.3390/ijerph192113757
15. Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Воевода С.М., Денисова Д.В., Щербаклова Л.В., Стахнёва Е.М., Рымар О.Д. Ассоциация тиреотропного гормона, пролактина и лептина с метаболическим статусом у молодых женщин 25–44 лет Западной Сибири. *Клин. и эксперим. тиреойдология*, 2022; 18 (3): 13–22. [Mustafina S.V., Alferova V.I., Voevoda S.M., Denisova D.V., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Rymar O.D. Association of thyroidstimulating hormone, prolactin and leptin with metabolic status in young women 25–44 years old in Western Siberia. *Clin. Experim. Thyroidol.*, 2022; 18 (3): 13–22. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket12725
16. Li M., Zhang X., Zhou X., Han X., Zhang R., Fu Z., Wang L., Gao Y., Li Y., Ji L. The association between serum thyrotropin within the reference range and metabolic syndrome in a community-based Chinese population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2020; 13: 2001–2011. doi: 10.2147/DMSO.S252154
17. Ni W.C., Kong S.T., Lin K., Huang Y.H., Li J.F., Shi S.L., Lu Y.C., Cheng L., Chen C.X., Zhou H. Normal thyroid stimulating hormone is associated with all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Med. Res.*, 2023; 28 (1): 199. doi: 10.1186/s40001-023-01149-9
18. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Малютина С.К., Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Никитин Ю.П. Диагностическая ценность определения липидов крови при высоконормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена. *Клин. и эксперим. тиреойдология*, 2010; 6 (4): 34–39. [Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I., Malyutina S.K., Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Nikitin Yu.P. Diagnostic value of blood lipids testing in patients with highnormal and subclinical levels of tsh in prevention and treatment of dislipoproteinemia. *Clin. Experim. Thyroidol.*, 2010; 6 (4): 34–39. (In Russ.)].
19. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A.M., Osterhoff M., Isken F., Spranger J., Schöfl C., Pfeiffer A.F., Möhlig M. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 72 (5): 696–701. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03698.x
20. Shin K.A., Kim E.J. Association between thyroid hormone and components of metabolic syndrome in euthyroid Korean adults: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*, 2021; 100 (51): e28409. doi: 10.1097/MD.00000000000028409
21. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean. J. Intern. Med.*, 2013; 28 (2): 180–186. doi: 10.3904/kjim.2013.28.2.180

Сведения об авторах:

Влада Игоревна Алфёрова, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-1645-5523, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Светлана Владимировна Мустафина, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4716-876X, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Оксана Дмитриевна Рымар, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4095-0169, eLibrary SPIN: 8345-9365, e-mail: orymar23@gmail.com

Лилия Валерьевна Щербакова, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Светлана Михайловна Воевода, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2908-002X, eLibrary SPIN: 4403-6722, e-mail: sm.voevoda@mail.ru

Екатерина Михайловна Стахнёва, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Information about the authors:

Vlada I. Alferova, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1645-5523, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Svetlana V. Mustafina, doctor of biological sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4716-876X, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Oksana D. Rymar, doctor of biological sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4095-0169, eLibrary SPIN: 8345-9365, e-mail: orymar23@gmail.com

Liliya V. Shcherbakova, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Svetlana M. Voevoda, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2908-002X, eLibrary SPIN: 4403-6722, e-mail: sm.voevoda@mail.ru

Ekaterina M. Stakhneva, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540; e-mail: stahneva@yandex.ru

Diana V. Denisova, doctor of biological sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Статья поступила 09.01.2024

После доработки 02.02.2024

Принята к печати 08.02.2024

Received 09.01.2024

Revision received 02.02.2024

Accepted 08.02.2024



DOI 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-24-34

Возможности методов немедикаментозного воздействия в коррекции дислипидемий и проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома

В.А. Дробышев¹, Л.А. Шпагина¹, И.И. Логвиненко², Л.Г. Агасаров^{3, 4}, С.Г. Абрамович⁵,
Е.А. Заикина⁶, Н.П. Карева¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 6300091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 119048, г. Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, 32

⁵ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования –
филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

⁶ Городская клиническая больница № 2
Россия, 630051, г. Новосибирск, пр. Дзержинского, 44

Аннотация

Цель исследования – выявить место низкоинтенсивной электроимпульсной терапии с биологической обратной связью при включении ее в реабилитационный комплекс пациентов с абдоминальным ожирением для коррекции показателей качества жизни и отдельных компонентов метаболического синдрома. **Материал и методы.** В условиях амбулаторного диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска обследовано 60 мужчин и женщин с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью, разделенных на три группы: 1-я (основная группа, $n = 25$) в дополнение к стандартной терапии получала 15-дневный курс низкоинтенсивной электроимпульсной терапии с биологической обратной связью – динамической электронной-ростимуляции (ДЭНС) от аппарата «Нейродэнс-ПКМ», 2-я (группа сравнения 1, $n = 20$) кроме базового комплекса получала процедуры ДЭНС от плацебо-аппарата, 3-я (группа сравнения 2, $n = 15$) лечилась с применением только базового терапевтического комплекса. В контрольную группу вошли 17 мужчин и женщин без клинических проявлений со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Обследование включало осмотры эндокринолога, диетолога, антропометрию и биоимпедансометрию, оценку параметров качества жизни. **Результаты.** У пациентов 1-й группы через один месяц после начала реабилитации отмечена большая, чем в группах сравнения, тенденция к уменьшению индекса массы тела (на 9,0 %), снижение процентного содержания в структуре тела жировой массы (в 1,4 раза, $p = 0,041$), препрандиальной гликемии (в 1,4 раза, $p = 0,043$) и уровня триглицеридов в сыворотке крови (в 1,4 раза, $p = 0,044$), уменьшилась повышенная концентрация свободного лептина и резистина (в 1,2 раза, $p = 0,039$), увеличилось содержание в сыворотке крови адипонектина (в 1,2 раза, $p = 0,041$), улучшилось качество жизни через один месяц от начала реабилитации по компонентам физического и психологического здоровья, чего не

наблюдается в группах плацебо и стандартного лечения. **Выводы.** Включение в комплексную реабилитацию пациентов с абдоминальным ожирением ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» может способствовать коррекции показателей антропометрии, биоимпедансометрии, состояния углеводного и адипокинового обменов. Это позволяет рекомендовать включение низкоинтенсивной электроимпульсной терапии в комплексную реабилитацию для коррекции показателей качества жизни и отдельных компонентов метаболического синдрома.

Ключевые слова: атеросклероз, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, динамическая электростимуляция, реабилитация, биоимпедансометрия, адипокины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа частично выполнена в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002.

Автор для переписки: Дробышев В.А., e-mail: doctorvik@yandex.ru

Для цитирования: Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Логвиненко И.И., Агасаров Л.Г., Абрамович С.Г., Заикина Е.А., Карева Н.П. Возможности методов немедикаментозного воздействия в коррекции дислипидемий и проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома. *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 24–34. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-24-34

Possibilities of non-drug treatment methods in the correction of dyslipidemia and manifestations of individual components of the metabolic syndrome

V.A. Drobyshev¹, L.A. Shpagina¹, I.I. Logvinenko², L.G. Agasarov^{3,4}, S.G. Abramovich⁵, E.A. Zaikina⁶, N.P. Kareva¹

¹ *Novosibirsk State Medical University of Mivzdrav of Russia
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia*

² *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

³ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Mivzdrav of Russia
8, bld. 2, Trubezkaya str., Moscow, 119048, Russia*

⁴ *National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of Mivzdrav of Russia
32, Novy Arbat str., Moscow, 121099, Russia*

⁵ *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education
«Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Mivzdrav of Russia»
100, Ubileny microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia*

⁶ *City Clinical Hospital No. 2
44, Dzerzhinsky av., Novosibirsk, 630075, Russia*

Abstract

Aim of the study was to identify the place of low-intensity electro-pulse therapy with biofeedback when it is included in the rehabilitation complex of patients with abdominal obesity to correct the quality of life and individual components of the metabolic syndrome. **Material and methods.** In the conditions of the outpatient diagnostic center of City Clinical Hospital No. 2 of Novosibirsk, 60 men and women with abdominal obesity, arterial hypertension and insulin resistance were examined, divided into 3 groups: 1st (main group, $n = 25$) in addition for standard therapy received a 15-day course of dynamic electroneurostimulation (DENS) from the Neurodance-PCM device; the 2nd (comparison group 1, $n = 20$), in addition to the basic complex, received DENS procedures from a placebo device, the 3rd (comparison group 2, $n = 15$) was treated with the use of only a basic therapeutic complex. The control group included 17 men and women without clinical manifestations from the endocrine and cardiovascular systems. The examination included examinations by an endocrinologist, a nutritionist, anthropometry and bioimpedance, assessment of quality of life parameters. **Results.** In group 1 patients, 1 month after the start of rehabilitation, there was a greater tendency than in the comparison groups to decrease the body mass index by 9.0 %, a correction of the percentage content in the body structure of fat mass by 1.4 times ($p = 0.029$) occurred, preprandial glycemia decreased by 1.4 times ($p = 0.043$) and the level of

triglycerides in the blood serum – by 1.4 times ($p = 0.044$), the increased concentration of free leptin and resistin decreased (1.2 times, $p = 0.039$), the content of adiponectin in the blood serum increased by 1.2 times ($p = 0.041$), the quality of life improved 1 month after the start of rehabilitation according to the components of physical and psychological health, which is not observed in the placebo and standard treatment groups. **Conclusions.** The inclusion of DENS from the Neurodance-PCM device in the comprehensive rehabilitation of patients with abdominal obesity can contribute to the correction of anthropometry, bioimpedance, carbohydrate and adipokine metabolism indicators. This makes it possible to recommend the inclusion of low-intensity electro-pulse therapy in complex rehabilitation for the correction of quality of life indicators and individual components of the metabolic syndrome.

Keywords: atherosclerosis, metabolic syndrome, abdominal obesity, dynamic electroneurostimulation, rehabilitation, bioimpedance, adipokines.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was partially completed within the framework of budget theme No. FWNR-2024-0002.

Correspondence: Drobyshev V.A., e-mail: doctorvik@yandex.ru

Citation: Drobyshev V.A., Shpagina L.A., Logvinenko I.I., Agasarov L.G., Abramovich S.G., Zaikina E.A., Kareva N.P. Possibilities of non-drug treatment methods in the correction of dyslipidemia and manifestations of individual components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 24–34. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-24-34

Введение

Атеросклероз представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем и определяется наличием модифицируемых факторов риска, в число которых входят курение, ожирение, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия [1]. Большинство теорий атерогенеза говорит о том, что механизм возникновения и прогрессирования заболевания обусловлен нарушением взаимодействия нейрогуморальных, метаболических и клеточных факторов со стенкой артерии [2, 3].

Ожирение и другие факторы риска развития атеросклероза объединяет метаболический синдром (МС) – сочетание абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии и хронического субклинического воспаления, многократно ускоряющее развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [4]. Выделение МС имеет большое клиническое значение, так как, представляя собой обратимое состояние, МС предшествует возникновению сахарного диабета 2 типа и атеросклероза, служащих основными причинами повышенной смертности населения [5–7]. В настоящее время отсутствуют эффективные медикаментозные средства, при помощи которых можно решать проблему МС, поэтому в терапевтических схемах используются препараты для уменьшения уровня холестерина в крови, артериального давления, подавления аппетита для снижения массы тела и т.п. [8].

Известно, что различные внешнесредовые факторы могут оказывать модифицирующее влияние на процессы гормональной регуляции обмена углеводов и липидов, что предполагает перспективность научных исследований по их применению в лечении и профилактике МС как значимого фактора риска развития атеросклероза [9–11]. В работах последних лет показаны трофический и регенераторный эффекты импульсных токов низкой частоты [12]. Современным методом электроимпульсной терапии является нейрореподобная динамическая электростимуляция (ДЭНС), в основе действия которой лежат многоуровневые рефлекторные и нейрохимические реакции за счет автоматического изменения параметров стимулирующих импульсов согласно индивидуальным реакциям вегетативной нервной системы пациента [13, 14]. В работах В.В. Базарного и соавт. показано, что ДЭНС вызывает каскад процессов, включающих активацию микроциркуляторного русла, стимуляцию окислительно-восстановительных реакций с реституцией метаболической активности клеток регенерирующих тканей [15].

В литературе отсутствуют данные о влиянии ДЭНС на состояние регуляторных систем у пациентов с МС для профилактики атеросклероза, что и определило цель настоящего исследования – выявить место низкоинтенсивной электроимпульсной терапии с биологической обратной связью при включении ее в реабилитационный комплекс пациентов с абдоминальным ожирением для коррекции показателей качества жизни и отдельных компонентов МС.

Материал и методы

В условиях амбулаторного диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска обследовано 60 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 55 лет ($45,3 \pm 5,7$ года) с верифицированным диагнозом «абдоминальное ожирение I ст.» (код по МКБ-10 E66.0), подтвержденным результатами инструментального обследования.

Продолжительность заболевания составляла $5,6 \pm 1,1$ года, индекс массы тела (ИМТ) $31,2 \pm 5,4$ кг/м², соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) $0,99 \pm 0,2$, индекс инсулинорезистентности (НОМА) $5,2 \pm 0,3$, коэффициент атерогенности, рассчитанный по формуле $КА = (\text{холестерин (ХС)} - \text{ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)}) / \text{ХС ЛПВП}$, $-4,3 \pm 0,3$, что свидетельствовало о атеросклеротическом риске. Жалобы на одышку при нагрузке предъявляли 52,3 % больных, на боли в коленных и тазобедренных суставах к вечеру — 78,3 %, на повышение артериального давления — 83,3 %.

Базовый лечебный комплекс для всех пациентов включал антигипертензивную терапию (престариум), липидснижающие (розувостатин) и сахароснижающие (метформин) препараты. Все больные получали рекомендации по питанию и двигательной активности, пакет материалов для пациента, дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ. Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет от 26.03.2021, протокол № 124.

Критерии включения в исследование: ИМТ $30,0-34,9$ кг/м², артериальная гипертензия (артериальное давление $> 140/90$ мм рт. ст.), ОТ/ОБ $> 0,9$, возраст 35–55 лет, гликемия натощак $> 6,1$ ммоль/л, изменения липидного обмена, свидетельствующие об активации атерогенеза (содержание триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л). Критерии исключения: ожирение II–III ст. (ИМТ > 35 кг/м²), ИБС, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность II стадии и выше по NYHA (1964), нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции, сахарный диабет 1 и 2 типа, эндокринные формы ожирения, вживленный кардиостимулятор, тяжелые заболевания печени, желудочно-кишечного тракта и/или дыхательной системы,

неврологические, психиатрические, гематологические, почечные, эндокринные, дерматологические заболевания, черепно-мозговые травмы в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами в анамнезе.

Обследование включало осмотр эндокринолога, диетолога, антропометрию и биоимпедансометрию и проводилось перед началом реабилитационных мероприятий и через 30 дней. Антропометрические измерения (линейные размеры и окружности) выполнялись сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см, поперечные костные параметры определялись акушерским циркулем с точностью до 1 мм. Для изучения нутритивного статуса оценивали компонентный состав тела методом биоимпедансометрии TANITA BS-420MA (Япония). Качество жизни оценивалось на основании русифицированного опросника SF-36. Биохимическое исследование крови (показатели углеводного, липидного, белкового обмена) проводили в клинко-биохимической лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» по стандартным методикам на биохимическом анализаторе ERBA LX-1000 (Чехия) при помощи адаптированных реагентов Erba Group. Содержание адипокинов в крови (лептин, резистин, адипонектин) определяли методом ИФА на фотометре Model 680 Microplate Reader в комплекте с инкубатором IPS и устройством для промывки PW 40 (Bio-Rad Laboratories Inc., США) с использованием реактивов фирмы Human (Германия). Кровь забирали из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима.

Методом случайной выборки обследованные были разделены на три группы: 1-я (основная, $n = 25$) помимо базового комплекса, включающего сахароснижающие и вазоактивные препараты в комбинации с лечебной гимнастикой получала курс нейроподобной ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» согласно рекомендациям разработчика. Пациенты 2-й группы (сравнения 1, $n = 20$) кроме базового лечебного комплекса получала процедуры ДЭНС от плацебо-аппарата «Нейродэнс-ПКМ», при которой аппарат включался в сеть, но сигнал отсутствовал. Пациенты 3-й группы (сравнения 2, $n = 15$) лечилась с применением только базового терапевтического комплекса. В контрольную группу были включены 17 мужчин и женщин аналогичного возраста без клинических проявлений со стороны эндокринной и сердечно-сосудистой системы.

При организации процедур ДЭНС использовались аппараты «Нейродэнс-ПКМ»

с различными маркировками, ни пациент, ни исследователь не знали, какой из них является плацебо, что соответствовало требованиям двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Пациентам объясняли, что во время проведения процедуры они могут испытывать сенсорные ощущения виде покалывания и «ползания мурашек». Во время процедуры ДЭНС пациент сидел в кресле или лежал в удобном для него положении на кушетке. Воздействие осуществляла медицинская сестра с помощью выносных зональных электродов ДЭНАС-Очки и ДЭНАС-Аппликатор: проекция печени (сбоку и сзади, 2 зоны) – через ДЭНАС-Аппликатор, частота 60 Гц, мощность до 25 условных единиц, по 10 минут на каждую зону; параорбитальная область – через ДЭНАС-Очки, частота 1077 Гц, мощность до 15 условных единиц, 10 минут; шейно-воротниковая зона с акцентом на VII шейный позвонок – частота 20 Гц, мощность до 15 условных единиц, 10 минут. Курс воздействия ДЭНС составлял 15 процедур. Пациентов инструктировали о возможности контакта с врачом, проводившим исследование, в любое время суток при возникновении жалоб, потенциально связанных с использованием аппарата, или существенных изменениях самочувствия.

При проведении статистической обработки проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий зависимых выборок (до и после лечения) при нормальном законе распределения использовали t-критерий

Стьюдента для парных наблюдений, для анализа различий качественных признаков – точный критерий Фишера. Данные представляли в виде «среднее $\pm$ ошибка среднего» ($M \pm m$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

При изучении результатов антропометрии в ходе исследования во всех группах была выявлена направленность к снижению исходно повышенной в 1,2 раза ($p = 0,041$) от контрольных цифр величины ИМТ (рис. 1): у пациентов, включенных в 1-ю группу, ИМТ уменьшился через один месяц после начала реабилитации на 9,0 %, тогда как во 2-й и 3-й группах практически не изменился. Следует отметить, что при сопоставлении результатов реабилитации итоговые значения ИМТ у осмотренных в 1-й группе оказались меньше таковых в группах сравнения на 6,9 %. Полученные данные мы сочли возможным расценивать как положительные, учитывая небольшой период наблюдения (30 дней).

Результаты проведенного биоимпедансного исследования показали существенное превышение контрольных значений нормированной по росту жировой массы как в весовом, так и в процентном соотношении (табл. 1). К завершению 30-дневного периода наблюдения у пациентов 1-й группы зарегистрировано снижение нормированной по росту жировой массы в 1,2 раза ($p = 0,043$), в то время как во 2-й и 3-й

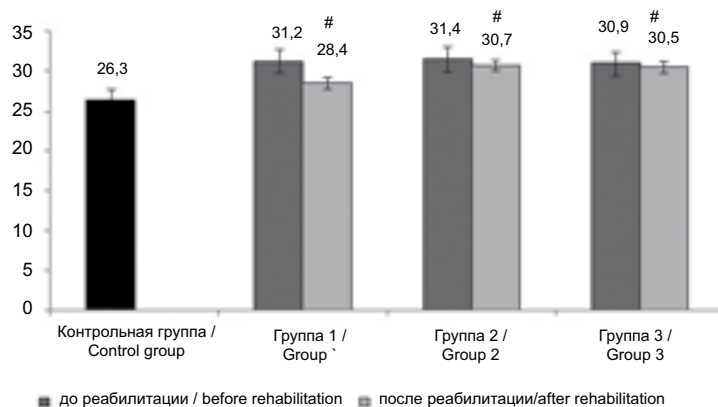


Рис. 1. ИМТ в сравниваемых группах до и после реабилитации, кг/м². Обозначены статистически значимые (#, $p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей лиц контрольной группы

Fig. 1. Body mass index in the compared groups before and after rehabilitation, kg/m².

– $p < 0,05$ compared to control

Таблица 1

Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии в сравниваемых группах до и после реабилитации

Table 1

Indicators of fat mass according to bioimpedance measurements in the compared groups before and after rehabilitation

Показатель / Indicator	Контрольная группа / Control group (n = 17)	Группа 1 / Group 1 (n = 25)		Группа 2 / Group 2 (n = 20)		Группа 3 / Group 3 (n = 15)	
		До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Нормированная по росту жировая масса, кг / Growth-normalized fat mass, kg	23,1 ± 1,3	32,2 ± 1,9 [#]	27,6 ± 1,7 [*]	31,9 ± 1,6 [#]	29,8 ± 1,8	31,3 ± 2,1 [#]	30,8 ± 1,9
Доля фактической жировой массы от границ норматива, % / Percentage of actual fat mass from the limits of the standard, %	220,5 ± 56,4	295,4 ± 56,4 [#]	267,2 ± 59,2	296,1 ± 58,2 [#]	288,4 ± 59,1	295,8 ± 57,7 [#]	290,1 ± 58,3
Жировая масса, % / Fat mass, %	21,9 ± 1,3	38,7 ± 1,9 [#]	28,5 ± 1,7 [*]	38,4 ± 1,5 [#]	34,3 ± 1,7 [^]	37,9 ± 1,9 [#]	35,8 ± 1,8 [^]

Примечание. До – до реабилитации, После – после реабилитации. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов до реабилитации, # – лиц контрольной группы, ^ – пациентов 1-й группы после реабилитации.

Note. Before – before rehabilitation, After – after rehabilitation. * – $p < 0,05$ compared to value before rehabilitation, # – $p < 0,05$ compared to control, ^ – $p < 0,05$ compared to 1st group patients after rehabilitation.

группах значимых изменений не выявлено, также в 1-й группе отмечена тенденция к уменьшению доли фактической жировой массы в 1,1 раза ($p = 0,062$), тогда как во 2-й и 3-й показатели оставались стабильными. Итогом явилось статистически значимое снижение процентного содержания в структуре тела жировой массы у пациентов 1-й группы в 1,4 раза ($p = 0,029$), во 2-й и 3-й группах – недостоверное уменьшение (в 1,1 раза, $p = 0,061$). При сопоставлении результатов реабилитации оказалось, что итоговые значения процентного содержания в структуре тела жировой массы обследованных в 1-й группе достоверно превышали таковые в группах сравнения в 1,2 и 1,3 раза соответственно ($p = 0,042$ и $p = 0,038$ соответственно).

Величина фазового угла и значения основного обмена, имеющие отношение к физической работоспособности пациента, у осмотренных в 1-й группе после реабилитации возросли соответственно в 1,2 ($p = 0,033$) и 1,13 раза ($p = 0,047$), приблизившись к контрольным значениям, тогда как в группах сравнения изменения не были значимыми (рис. 2). Исходно повышенное содержание глюкозы в крови натошак несколько уменьшалось после реабилитации во всех группах, но достоверным оказалось снижение только в 1-й группе (в 1,2 раза, $p = 0,043$) (табл. 2). Со стороны

показателей белкового обмена у осмотренных исходно регистрировалось превышение в 2 раза уровня мочевины, которое на фоне реабилитационного курса уменьшилось у пациентов 1-й группы в 1,4 раза ($p = 0,029$), 2-й – в 1,2 раза ($p = 0,043$), 3-й – в 1,25 раза ($p = 0,038$), что указывало на изменения со стороны азотистого баланса. В сыворотке крови обследованных исходно выявлялось повышение содержания проатерогенных фракций липидного спектра. К завершению периода наблюдения у осмотренных 1-й группы зафиксировано значимое снижение уровня триглицеридов в 1,4 раза ($p = 0,037$), тогда как во 2-й и 3-й группах изменения не были достоверны ($p > 0,05$), что дает возможность говорить об эффективности применяемой реабилитационной технологии для коррекции отдельных компонентов МС.

При исследовании содержания адипокинов в крови обследованных оказалось, что исходно повышенный уровень свободного лептина у пациентов 1-й группы к завершению периода наблюдения снизился в 1,2 раза ($p = 0,039$), тогда как во 2-й и 3-й группах существенных сдвигов не претерпел. Изначально повышенная относительно контроля концентрация резистина у осмотренных к окончанию периода наблюдения уменьшилась у пациентов 1-й группы в 1,2 раза ($p = 0,046$), в то время как во 2-й и 3-й

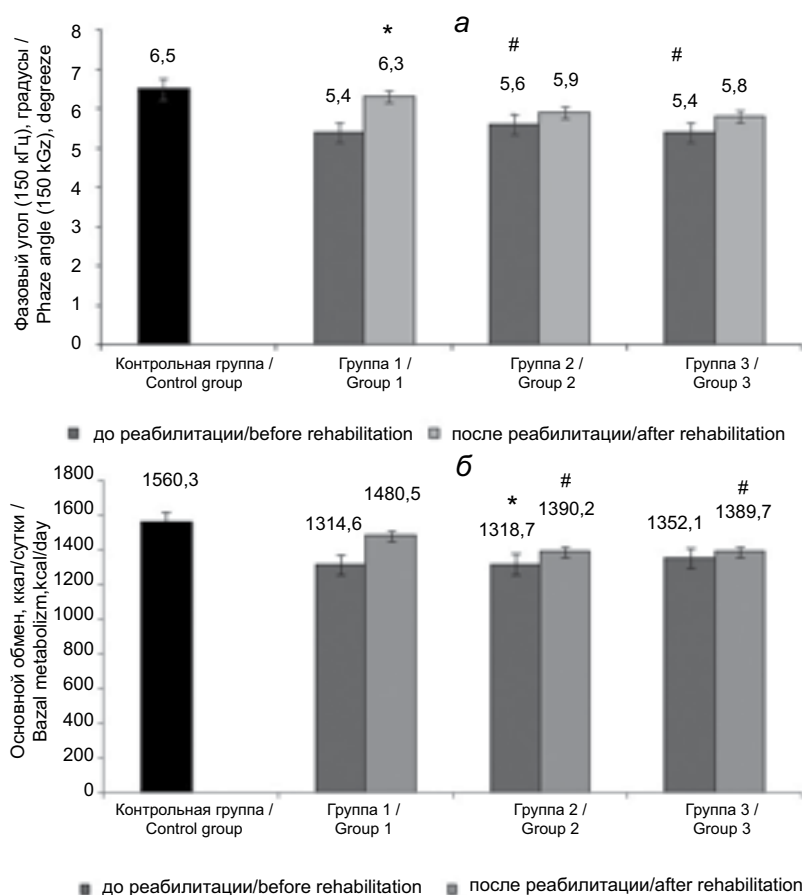


Рис. 2. Величина фазового угла (а) и значения основного обмена (б) по данным биоимпедансометрии у пациентов в сравниваемых группах до и после реабилитации. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов до реабилитации, # – лиц контрольной группы

Fig. 2. Phase angle (а) and basal metabolism (б) values according to bio-impedance measurements in the compared groups before and after rehabilitation.

* – $p < 0,05$ compared to value before rehabilitation, # – $p < 0,05$ compared to control

группах не изменилась ($p > 0,05$). Обратная направленность касалась содержания в сыворотке крови адипонектина, уровень которого возрос в 1-й группе в 1,2 раза ($p = 0,041$), во 2-й и 3-й группах изменения не были значимы.

Изучение показателей физического и психологического компонентов здоровья с помощью опросника SF-36 указывало на лучшие значения данных параметров у пациентов 1-й группы к завершению периода наблюдения по сравнению с аналогичными показателями 2-й и 3-й групп (рис. 3): сразу после завершения комплексной реабилитации отмечались положительные сдвиги по физическому компоненту в 1,3 раза ($p = 0,039$), в то время как у

пациентов 2-й и 3-й групп – лишь в 1,1 раза ($p = 0,064$). В тот же период времени у лиц 1-й группы отмечено увеличение психологического компонента в 1,2 раза ($p = 0,036$), тогда как у обследованных 2-й и 3-й групп значимых сдвигов не отмечалось. Через 30 дней от начала реабилитации у больных 1-й группы значение физического компонента повысилось в 1,9 раза ($p = 0,014$), тогда как у пациентов 2-й и 3-й групп – в 1,5 раза ($p = 0,031$). Величина психологического компонента у пациентов 1-й группы возросла в 1,4 раза ($p = 0,026$), в то время как у пациентов 2-й и 3-й групп – в 1,2 раза ($p = 0,044$).

Таблица 2

Показатели липидного, белкового и углеводного обмена у пациентов в сравниваемых группах до и после реабилитации

Table 2

Indicators of lipid, protein and carbohydrate metabolism in patients in the compared groups before and after rehabilitation

Содержание / Content	Контрольная группа / Control group (n = 17)	Группа 1 / Group 1 (n = 25)		Группа 2 / Group 2 (n = 20)		Группа 3 / Group 3 (n = 15)	
		До / Before	После / After	До / Before	После / After	До / Before	После / After
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,3 ± 0,6	6,5 ± 0,5#	5,3 ± 0,6*	6,3 ± 0,5#	5,8 ± 0,6 #	6,4 ± 0,5#	5,9 ± 0,4 #
Общий белок, г/л / Total protein, g	75,7 ± 1,1	73,4 ± 7,2	75,5 ± 6,8	74,5 ± 7,6	74,7 ± 7,0	73,8 ± 6,2	74,8 ± 6,6
Альбумин, % / Albumin, %	44,2 ± 47,6	43,4 ± 3,6	44,7 ± 4,6	43,7 ± 3,2	43,8 ± 2,1	43,5 ± 5,3	43,4 ± 3,7
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,1 ± 0,6	9,4 ± 1,3	6,6 ± 0,6*	8,9 ± 0,4#	7,4 ± 0,7 #*	9,8 ± 0,5#	7,8 ± 0,9#*
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	76,5 ± 4,5	97,7 ± 10,1#	80,3 ± 7,5*	96,4 ± 10,4#	86,9 ± 5,6	98,2 ± 11,0#	90,9 ± 4,6#
Общий ХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4, 6 ± 0,80	6,9 ± 0,92#	6,2 ± 0,77	7,0 ± 1,0#	6,8 ± 0,9#	6,9 ± 0,7#	6,7 ± 0,8#
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,2 ± 0,23	0,8 ± 0,24#	1,0 ± 0,19*	0,8 ± 0,18#	0,9 ± 0,18#	0,9 ± 0,16#	0,9 ± 0,22#
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l	3,3 ± 0,7	4,2 ± 0,5#	3,9 ± 0,2#	4,5 ± 0,7#	4,3 ± 0,5#	4,8 ± 0,3#	4,6 ± 0,8#^
ТГ, ммоль/л / TRIG, mmol/l	1,3 ± 0,32	2,4 ± 0,2#	1,7 ± 0,6#*	2,3 ± 0,9#	2,0 ± 0,5#^	2,4 ± 0,7#	2,2 ± 0,6#^
Индекс атерогенности / SATR	2,2 ± 0,4	4,8 ± 0,3#	3,5 ± 0,8#*	4,7 ± 0,2#	4,6 ± 0,8#^	4,6 ± 0,8#	4,4 ± 0,6#^

Примечание. До – до реабилитации, После – после реабилитации. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациентов до реабилитации, # – лиц контрольной группы, ^ – пациентов 1-й группы после реабилитации.

Note. Before – before rehabilitation, After – after rehabilitation; * – $p < 0,05$ compared to value before rehabilitation, # – $p < 0,05$ compared to control, ^ – $p < 0,05$ compared to 1st group patients after rehabilitation.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют предполагать, что включение ДЭНС в комплексную реабилитацию пациентов с компонентами МС (андроидным ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией) влияет на центральные механизмы адипостаза, центры голода и насыщения вследствие выброса нейрорепептидов и вегетокорректирующего эффекта, присущего ДЭНС, что может расцениваться как коррекция дислипидемий, представляющих один из компонентов МС [15, 16]. Подтверждением явилось снижение выраженности гиперлептинемии и лептинорезистентности, способствующих утяжелению нутритивных расстройств, у пациентов, чья реабилитация была оптимизирована ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ». Можно говорить о достоверном влиянии ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» на нутритивный ста-

тус пациентов с ожирением, что улучшает течение процессов реабилитации, сказывается на риске развития отдельных компонентов МС.

Выводы

1. У пациентов с абдоминальным ожирением включение ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» в комплексы реабилитации способствует коррекции ИМТ через один месяц после начала реабилитации на 9,0 %, чего не наблюдается в группах сравнения.

2. Применение ДЭНС в комплексной реабилитации пациентов с метаболическим синдромом является подходом к профилактике атеросклеротических процессов в сосудистом русле.

3. Применение ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» в комплексной реабилитации пациентов с абдоминальным ожирением способствует уменьшению нормированной по

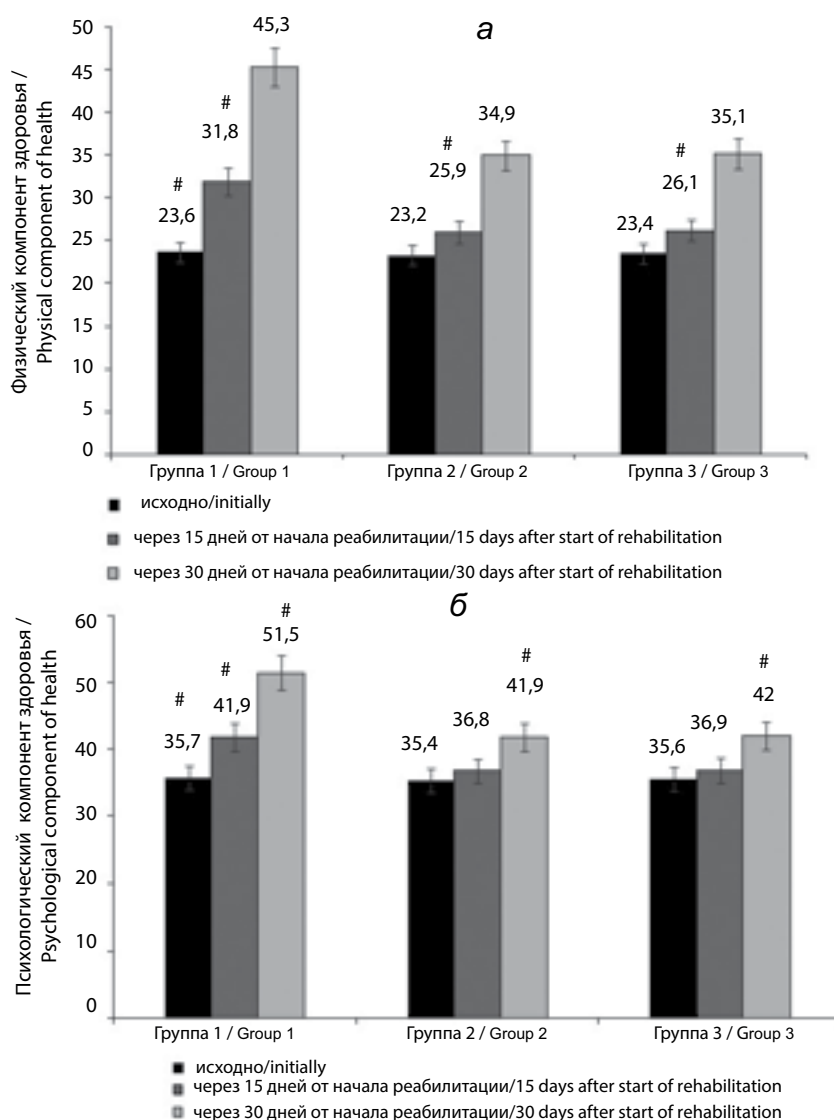


Рис. 3. Показатели физического (а) и психологического (б) компонентов здоровья по данным опросника SF-36 у пациентов в сравниваемых группах изначально, после реабилитации и через один месяц от начала реабилитации. Обозначены статистически значимые (#, $p < 0,05$) отличия от исходных величин

Fig. 3. Indicators of physical (a) and psychological (b) components of health according to the SF-36 questionnaire in patients in the compared groups initially, after rehabilitation and 1 month after the start of rehabilitation.

– $p < 0,05$ compared to initial values

росту жировой массы в 1,2 раза ($p = 0,043$), приводит к статистически значимому снижению доли в структуре тела жировой массы в 1,4 раза ($p = 0,029$), чего не отмечается в группах сравнения.

4. У пациентов с абдоминальным ожирением включение ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-

ПКМ» в комплексы реабилитации приводит к снижению препрандиальной гликемии (в 1,2 раза, $p = 0,043$) и уровня триглицеридов в сыворотке крови (в 1,3 раза, $p = 0,037$), в то время как в группах сравнения изменений не наблюдалось.

5. Включение ДЭНС от аппарата «Нейродэнс-ПКМ» в программу реабилитации пациентов с

абдоминальным ожирением улучшает состояние адипокинового обмена, снижая повышенный уровень свободного лептина и резистина в 1,2 раза ($p = 0,039$), увеличивая содержание в сыворотке крови адипонектина в 1,2 раза ($p = 0,041$), чего не наблюдалось в группах сравнения.

6. У пациентов с абдоминальным ожирением оптимизация реабилитационных комплексов курсом ДЭНС от аппарата «НейродэНС-ПКМ» улучшает качество жизни через один месяц от начала реабилитации по компоненту физического (в 1,9 раза, $p = 0,014$) и психологического (в 1,4 раза, $p = 0,026$) здоровья, чего не наблюдается в группах плацебо и стандартного лечения.

Список литературы / References

1. Sergienko I.V., Ansheles A.A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russ. Cardiol. Bull.*, 2021; 16 (1): 64–72. (In Russ.). doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601164 [Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиол. вестн.*, 2021; 16 (1): 64–72. doi: 10.17116/Cardiobulletin. 20211601164].
2. Aronov D.M., Bubnova M.G., Drapkina O.M. Atherosclerosis pathogenesis from the perspective of microvascular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (7): 3076. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3076 [Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (7): 3076. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3076].
3. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. Arkhipova E.V. Metabolic syndrome: pathogenesis, diagnostic criteria and treatment. *Bull. of the Buryat State University*, 2019; (2): 3–9. (In Russ.). doi: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9 [Архипова Э.В. Метаболический синдром: патогенез, критерии диагностики и лечение. *Вестн. Бурят. гос. ун-та*, 2019; (2): 3–9. doi: 10.18101/2306-1995-2019-2-3-9].
5. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S., Shakaryants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolic syndrome: the history of development, the main diagnostic criteria. *Rational Pharmacother. Cardiol.*, 2018; 14 (5): 757–764. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 [Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018; 14 (5): 757–764. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764].
6. Eley V.A., Thuzar M., Navarro S., Dodd B.R., Zundert A.A. Obesity, metabolic syndrome, and inflammation: An update for anaesthetists caring for patients with obesity. *Anaesthesia Critical Care Pain Medicine*, 2021; 40 (6): 100947. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100947
7. Lyasnikova M.B., Belyakova N.A., Tsvetkova I.G., Rodionov A.A., Milaya N.O. Risks of metabolic ill-health in alimentary-constitutional obesity. *Obesity and Metabolism*, 2021; 18 (4): 406–416. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12705 [Лясникова М.Б., Белякова Н.А., Цветкова И.Г., Родионов А.А., Милая Н.О. Риски развития метаболического нездоровья при алиментарно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*, 2021; 18 (4): 406–416. doi: 10.14341/omet12705].
8. Mukhamedzhanov E.K., Mizin V.I., Mikhailov A.A. Metabolic syndrome – pathogenesis, prospects for prevention, treatment and rehabilitation. *Bull. Physiother. Balneol.*, 2020; 26 (4): 71–74. (In Russ.). doi: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-71-74 [Мухамеджанов Э.К., Мизин В.И., Михайлов А.А. Метаболический синдром – патогенез, перспективы профилактики, лечения и реабилитации. *Вестн. физиотерапии и курортологии*, 2020; 26 (4): 71–74. doi: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-71-74].
9. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int. J. Sports Med.*, 2021; 42 (3): 199–214. doi: 10.1055/a-1263-0898
10. Myers J., Kokkinos P., Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*, 2019; 11 (7): 1652. doi: 10.3390/nu11071652
11. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (2): 786. doi: 10.3390/ijms23020786
12. Peng W.W., Tang Z.Y., Zhang F.R., Li H., Kong Y.Z., Iannetti G.D., Hu L. Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. *Neuroimage*, 2019; (195): 396–408. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.077
13. Menezes M.A., Pereira T.A.B., Tavares L.M.S., Leite B.T.Q., Neto A.G.R., Chaves L.M.S., Lima L.V., da Silva-Grigolotto M.E., DeSantana J.M. Immediate effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) administered during resistance exercise on pain intensity and physical performance of healthy subjects: a randomized clinical trial. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2018; 118 (9): 1941–1958. doi: 10.1007/s00421-018-3919-7
14. Kadochnikova E.Yu., Vlasov A.A., Alekseeva L.I., Dydykina I.G., Ershova O.B., Zaitseva E.M., Korotkova T.A., Popova T.A., Sukhareva M.L., Taskina E.A., Sharapova E.P., Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M. The effectiveness of dynamic electroneurostimulation (DENS) in the treatment of osteoarthritis of the knee joints (results of a multicenter randomized study). *Osteop. Osteopath.*, 2016; 19 (2): 107–107. (In Russ.). doi: 10.14341/osteop20162107-107 [Кадочникова Е.Ю., Власов А.А.,

- Алексеева Л.И., Дыдыкина И.Г., Ершова О.Б., Зайцева Е.М., Короткова Т.А., Попова Т.А., Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Солодовников А.Г., Лесняк О.М. Эффективность динамической электростимуляции (ДЭНС) в лечении остеоартроза коленных суставов (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Остеопороз и остеопатии*, 2016; 19 (2): 107–107. doi: 10.14341/osteop20162107-107].
15. Bazarny V.V., Isaikin A.I., Kosareva O.V., Vlasov A.A. Violation of the immune mechanisms of complicated skeletal injury and their correction by dynamic electroneurostimulation. *Bull. Resto-rat. Med.*, 2013; (3): 67–70. (In Russ.). [Базарный В.В., Исайкин А.И., Косарева О.В., Власов А.А. Нарушение иммунных механизмов осложненной скелетной травмы и их коррекция динамической электростимуляцией. *Вестн. восстановит. медицины*, 2013; (3): 67–70].
16. Mummolo S., Nota A., Tecco S., Caruso S., Marchetti E., Marzo G., Cutilli T. Ultra-low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation (ULF-TENS) in subjects with craniofacial pain: A retrospective study. *Cranio*, 2020; 38 (6): 396–401. doi: 10.1080/08869634.2018.1526849

Сведения об авторах:

Виктор Анатольевич Дробышев, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7093-3071, e-mail: doctorvik@yandex.ru

Любовь Анатольевна Шпагина, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Ирина Ивановна Логвиненко, д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Лев Георгиевич Агасаров, д-р мед. наук, проф. кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, главный научный сотрудник, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-5218-1163, e-mail: lev.agasarov@mail.ru

Станислав Григорьевич Абрамович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физической и реабилитационной медицины, Иркутск, Россия, ORCID: 0000-0002-4280-9217, e-mail: prof.abramovich@yandex.ru

Екатерина Алексеевна Заикина, врач-физиотерапевт отделения медицинской реабилитации и физиотерапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9157-002X, e-mail: zaikina.happy@yandex.ru

Нина Петровна Карева, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3253-7219, e-mail: knpnsk@mail.ru

Information about the authors:

Viktor A. Drobyshev, doctor of medical sciences, professor of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7093-3071, e-mail: doctorvik@yandex.ru

Lubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0871-7551, e-mail: lashpagina@gmail.com

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor, leading researcher of the laboratory of preventive medicine of the research, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Lev G. Agasarov, doctor of medical sciences, professor, head of department of restorative medicine, rehabilitation and balneology; chief researcher, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0001-5218-1163, e-mail: lev.agasarov@mail.ru

Stanislav G. Abramovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of physical and rehabilitation medicine, Irkutsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4280-9217, e-mail: prof.abramovich@yandex.ru

Ekatereina A. Zaikina, physiotherapist of the department of medical rehabilitation and physiotherapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9157-002X, e-mail: zaikina.happy@yandex.ru

Nina P. Kareva, doctor of medical sciences, professor of department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3253-7219, e-mail: knpnsk@mail.ru

Статья поступила 25.09.2023

После доработки 03.12.2023

Принята к печати 21.01.2024

Received 25.09.2023

Revision received 03.12.2023

Accepted 21.01.2024



Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

В.А. Козик¹, Л.А. Шпагина¹, И.С. Шпагин¹, С.В. Максимова^{1, 2}, Н.Г. Ложкина³,
В.Н. Максимов^{1, 2}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире. С конца 2019 – начала 2020 г. планету охватила пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), которая внесла свой вклад в развитие и течение ССЗ. Поэтому стали рассматривать молекулярно-генетические маркеры как факторы, потенциально влияющие на ССЗ, их развитие и тяжесть течения. Цель исследования – оценить ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом (ОКС) у пациентов, перенесших НКИ. **Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов (женщин – 50, мужчин – 50) с ОКС и перенесенной НКИ, которые отбирались на основе положительного ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 в анамнезе, госпитализированных в региональный сосудистый центр № 7 Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. Возраст женщин составил $59,5 \pm 7,2$ года, мужчин – $53,5 \pm 9,3$ года. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. Пациентам проводились клинико-инструментальное обследование, коронароангиография со стентированием, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями. У пациентов определяли вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* с помощью ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без перенесенной НКИ (нет положительного ПЦР-теста, нет антител к SARS-CoV-2). **Результаты.** Носительство генотипов СС, СТ, ТТ rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциировано с повышенным риском развития ОКС у пациентов, перенесших НКИ. При сравнении частот генотипов rs12329760 гена *TMPRSS2* в группах с ОКС и НКИ и ОКС без НКИ не получено статистически значимых различий. В группе с ОКС и НКИ чаще встречается носительство гомозиготного генотипа СС. **Заключение.** Вариант нуклеотидной последовательности rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, вариант нуклеотидной последовательности, ген *TMPRSS2*, генетические маркеры, rs12329760.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Козик В.А., e-mail valiuta90@mail.ru

Для цитирования: Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Максимова С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 35–41. doi: 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection

V.A. Kozik¹, L.A. Shpagina¹, I.S. Shpagin¹, S.V. Maksimova^{1, 2}, N.G. Lozhkina³, V.N. Maksimov^{1, 2}

¹ Novosibirsk State Medical University of Mivzdrav of Russia
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) rank first in terms of morbidity and mortality not only in the Russian Federation but throughout the world. Since the end of 2019 a pandemic of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) or new coronavirus infection (NCI) has spread throughout the world, which contributed to the development and course of CVD. Therefore, genetic markers began to be considered as factors potentially influencing CVD, its development and severity. **Objective:** To evaluate the association of the nucleotide sequence variant rs12329760 of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who have had a new coronavirus infection. **Material and methods.** The study included 100 patients (women – 50, men – 50) with ACS and previous NCI, who were selected on the basis of a positive PCR test for the presence of SARS-CoV-2 in the anamnesis, hospitalized at the regional vascular center No. 7 of the City Clinical Hospital No. 2 of the city of Novosibirsk. Women age was 59.5 ± 7.2 years, men age was 53.5 ± 9.3 years. The diagnosis of ACS was established according to a set of criteria proposed and established by the Russian Society of Cardiology and in accordance with the updated clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation of 2020. Patients underwent clinical and instrumental examination, coronary angiography with possible stenting, as provided for in the standards of medical care and clinical guidelines. The nucleotide sequence variant rs12329760 of the *TMPRSS2* gene was determined in patients using PCR with further analysis of restriction fragment length polymorphism. The comparison group consisted of 200 patients with ACS without previous NCI (no positive PCR test, no positive antibodies). **Results.** Carriage of CC, CT, TT, genotype variants of the nucleotide sequence rs12329760 of the *TMPRSS2* gene are not associated with an increased risk of developing ACS in patients with previous NCI. When comparing the frequencies of the rs12329760 genotypes of the *TMPRSS2* gene in groups with ACS with NCI and ACS without NCI, no statistically significant differences were obtained. In the group with ACS with NCI, carriage of the homozygous genotype was more common ($p = 0.011$). **Conclusions.** Variants of the nucleotide sequence rs12329760 of the *TMPRSS2* gene are not associated with ACS with previous NCI.

Keywords: acute coronary syndrome, new coronavirus infection (NCI), nucleotide sequence variant (NSV), *TMPRSS2*, genetic markers, rs12329760.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The molecular genetic fragment of the study was carried out within the framework of the budget topic reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Kozik V.A., e-mail valiyya90@mail.ru

Citation: Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Maksimova S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 35–41. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

Введение

Как в Российской Федерации, так и во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности [1]. Новые лекарственные препараты, новые технологии лечения внесли значительный вклад в течение острого коронарного синдрома (ОКС) и прогноз для пациентов,

но, несмотря на это, смертность от ССЗ остается крайне высокой [2]. Свой вклад в развитие данной патологии внесла новая коронавирусная инфекция (НКИ), что обуславливает актуальность данной проблемы [3]. Уже известно, что НКИ поражает сердечную мышцу, активирует гиперкоагуляцию и способствует микротромбозам, вызывая тем самым как в госпитальном, так и в постгоспитальном периоде ОКС, мио-

кардит, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом и без подъема сегмента ST [4]. Особое внимание ученые всего мира уделяют молекулярно-генетическим маркерам как факторам, потенциально влияющим на ССЗ, их развитие, тяжесть течения. Так, например, определенные пациенты лучше реагируют на лечение и кардиореабилитацию, а у кого-то чаще случаются осложнения.

Ген трансмембранной сериновой протеазы-2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) кодирует одноименный белок из семейства сериновых протеаз [5], широко распространенных в природе и составляющих около трети всех известных протеолитических ферментов, которые участвуют в различных процессах, таких как пищеварение, оплодотворение, активация комплемента, апоптоз, иммунный ответ [6]. Ген *TMPRSS2* ассоциирован с раком простаты и повышенным риском инфицирования коронавирусами SARS-CoV и SARS-CoV-2. В результатах большого количества исследований определяются ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs12329760 гена *TMPRSS2* с различными ССЗ [7]. Целью настоящего исследования стала оценка ассоциации ВНП rs12329760 гена *TMPRSS2* с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Материал и методы

Дизайн исследования: сравнительное описательное исследование двух параллельных групп с ретроспективным компонентом. Основную группу составили 100 больных с ОКС и перенесенной НКИ (наличие положительного ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 в анамнезе, повышенное содержание IgG в крови), 50 женщин (возраст $59,5 \pm 7,2$ года) и 50 мужчин (возраст $53,5 \pm 9,3$ года). В группу сравнения вошли 200 пациентов с ОКС без перенесенной НКИ в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту, она была набрана на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска и включала больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, последовательно поступавших в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра № 1. Больные основной группы (с НКИ в анамнезе) поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г.

Из исследования исключались пациенты с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулинзависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом, токсикоманией, ВИЧ. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями ВОЗ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023).

Первую запись ЭКГ пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи, а затем — дежурная служба регионального сосудистого центра. При выполнении настоящего исследования по ЭКГ, которую регистрировали в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Elema AB, Германия), определяли динамику, локализацию и стадию ОКС. Селективную коронарографию выполняли на 1–3-и сутки от развития симптомов острого ИМ на ангиографической установке Optima IGS 330 (General Electric, США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролимус BioMime (Meril Life Sciences, Индия), система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподдатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента. Всем пациентам с ОКС и НКИ в анамнезе при поступлении были проведены холтеровское мониторирование ЭКГ и все остальные лабораторные исследования согласно стандарту обследования ОКС.

ДНК из образцов венозной крови выделялась с помощью фенол-хлороформного метода. Всем исследуемым пациентам определяли ВНП rs12329760 гена *TMPRSS2* с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для амплификации использовали праймеры: 5'-ctacggaccaaactcatccttcg-3'(F) и 5'-gtctgttactgtcactcggcggt-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01 %, 3,0 мМ MgCl_2 , по 2,0 мкл каждого праймера, 0,5 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 60 °C 30 с и элонгацию 72 °C 30 с. Рестрикцию

проводили с 10 ед. активности рестриктазы Msp I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37 °С в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 160 п.н. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 160 п.н., при генотипе СС – продукты 137 п.н. и 23 п.н., при гетерозиготном генотипе все перечисленные продукты: 160 п.н., 137 п.н., 23 п.н.

При выполнении статистического анализа рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , количественных – с помощью критерия Стьюдента. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ) для каждой переменной.

Результаты

Всем пациентам определяли ВНП rs12329760 гена трансмембранной сериновой протеазы-2 с помощью полимеразной цепной реакции, по результатам которого в группе с ОКС и НКИ генотип ТТ выявлен у 9 (9 %) пациентов, генотип СТ – у 38 (38 %), генотип СС – у 53 (53 %). В группе сравнения: генотип ТТ – у 13 (6,5 %) пациентов, генотип СТ – у 60 (30 %), генотип СС – у 127 (63,5 %) пациентов соответственно. Частоты генотипов представлены в табл. 1.

С разделением по полу в исследуемой группе у мужчин частота генотипа ТТ составила 4 % (2 пациента), генотипа СТ – 36 % (18 па-

циентов), генотипа СС – 60 % (30 пациентов). В группе сравнения у мужчин частота генотипа ТТ составила 5,2 % (6 пациентов), частота генотипа СТ – 26,1 % (30 пациентов), частота генотипа СС – 68,7 % (79 пациентов). У женщин в группе с ОКС и НКИ частота генотипа ТТ составила 14 % (7 пациентов), частота генотипа СТ – 40 % (20 пациентов), частота генотипа СС – 46 % (23 пациента). В группе сравнения у женщин частота генотипа ТТ составила 8,2 % (7 пациентов), частота генотипа СТ – 35,3 % (30 пациентов), частота генотипа СС – 56,5 % (48 пациентов). Таким образом, носительство гомозигот как в исследуемой группе, так и в группе сравнения было существенно выше гетерозигот в процентном соотношении. Статистически значимых различий выявлено не было.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения представлена в табл. 2, из которой видно, что у больных ОКС с НКИ чаще, чем в отсутствие последней, наблюдались однососудистое поражение коронарных артерий, артериальная гипертензия, чрескожные коронарные вмешательства со стентированием, смерть родственников от ССЗ и дислипидемия в анамнезе (табл. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа СС гена *TMPRSS2* rs12329760. Не выявлено связи ВНП с развитием ОКС у пациентов, перенесших НКИ, в отличие от данных зарубежных работ, в которых ВНП изучались на больших выборках пациентов. Так, например, ученые Бразилии, включившие в исследование 402 пожилых пациента с подтвержденным COVID-19 [6], по-

Таблица 1

Частоты генотипов rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и группы сравнения

Table 1

Frequencies of rs12329760 genotypes of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who had a new coronavirus infection and comparison groups

TMPRSS2, rs12329760	ОКС и НКИ / ACS with NCI		Контрольная группа с ОКС / Control group with ACS		p
	n	%	n	%	
Генотип ТТ / Genotype TT	9	9	13	6,5	$p = 0,432$
Генотип СТ / Genotype CT	38	38	60	30	$p = 0,207$
Генотип СС / Genotype CC	53	53	127	63,5	$p = 0,104$
Всего / Total	100	100,0	200	100,0	

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших НКИ, и группы сравнения

Table 2

Clinical and anamnestic characteristics of acute coronary syndrome in patients who suffered a new coronavirus infection and comparison group

Показатель / Characteristic	ОКС с НКИ / ACS with NCI (<i>n</i> = 100)	ОКС без НКИ / ACS with- out NCI (<i>n</i> = 200)	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]
Возраст, лет/ Age, years	55,5 ± 9,5	56,5 ± 7,2	0,933	—
Сроки поступления: до 2 ч /1 сут, <i>n</i> (%) / Timing of patient admission: up to 2 hours/1 day, <i>n</i> (%)	79/21 (79/21)	118/82 (59/41)	<0,001	2,614 [1,497; 4,566]
Тромболизис, <i>n</i> (%) / Thrombolysis, <i>n</i> (%)	8 (8)	14 (7)	0,755	1,155 [0,468; 2,853]
Предшествующая стенокардия напряжения, функциональный класс 2–3, <i>n</i> (%) / Previous angina pectoris, functional class 2–3, <i>n</i> (%)	23 (23)	56 (28)	0,4354	0,768 [0,439; 1,343]
Острый ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of acute MI, <i>n</i> (%)	7 (7)	12 (6)	0,738	1,179 [0,449; 3,094]
Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of percutaneous coronary interventions, <i>n</i> (%)	9 (9)	6 (3)	0,025	3,198 [1,105; 9,254]
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of coronary artery bypass grafting, <i>n</i> (%)	1 (1)	4 (2)	0,524	0,495 [0,055; 4,488]
Однососудистое поражение по коронароангиографии, <i>n</i> (%) / Single-vessel lesion ac- cording to coronary angiography, <i>n</i> (%)	72 (72)	68 (34)	<0,001	4,992 [2,951; 8,442]
Многососудистое поражение по коронароангиографии, <i>n</i> (%) / Multivessel lesion according to coronary angiography, <i>n</i> (%)	28 (28)	51 (25,5)	0,644	1,136 [0,662; 1,950]
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) / Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	72 (72)	104 (52)	0,001	2,374 [1,415; 3,981]
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%) / Confirmed type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	21 (21)	44 (22)	0,843	0,942 [0,524; 1,694]
Курение, <i>n</i> (%) / Smoking, <i>n</i> (%)	34 (34)	77 (38,5)	0,447	0,823 [0,498; 1,360]
Смерть родственников от ССЗ, <i>n</i> (%) / Relatives death's from CVD, <i>n</i> (%)	20 (20)	72 (36)	0,005	0,444 [0,252; 0,785]
Дислипидемия в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of dyslipidemia, <i>n</i> (%)	17 (17)	57 (28,5)	0,030	0,514 [0,280; 0,941]
Жизнеугрожающие нарушения ритма, <i>n</i> (%) / Life-threatening rhythm disturbances, <i>n</i> (%)	11 (11)	32 (16)	0,244	0,649 [0,312; 1,349]
Killip > II, <i>n</i> (%)	12 (12)	38 (19)	0,126	0,581 [0,289; 1,170]

казали, что выживаемость носителей генотипа GG была меньше по сравнению с больными с другими генотипами ($p = 0,009$). При многофакторном анализе генотип GG был фактором, независимо связанным с риском смерти у пожилых людей (относительный риск 4,03, 95 % ДИ 1,49–10,84). В исследовании иранских ученых, включавшем 251 пациента с НКИ, показано, что аллель T rs12329760 в гене *TMPRSS2* представляет собой аллель риска тяжелой формы заболевания [4], в отличие от большинства

предыдущих исследований этого варианта в популяциях европейского происхождения, которые предполагали, что носительство данного аллеля, наоборот, является защитным фактором от тяжелого течения НКИ. В украинской популяции изучался ген-кандидат rs12329760 гена *TMPRSS2* и его ассоциация с повышенным риском развития НКИ, а также смертностью [8]. Всего исследовали три группы больных: 62 человека без кислородной терапии, 92 с неинвазивной и 35 с инвазивной кисло-

родной терапией. Обращает на себя внимание преобладание носительства гомозигот (СС и ТТ) над гетерозиготой (СТ), что сопоставимо с результатами нашего исследования. В работе [9] доказана связь rs12329760 гена-кандидата *TMPRSS2* с повышением риска развития более тяжелых форм НКИ: при исследовании 693 пациентов с положительным исходом болезни (выздоровление) и 592 человек с негативным исходом (смерть) выявлено, что генотип СС rs12329760 *TMPRSS2* связан с повышенным уровнем смертности от COVID-19, т. е. представляет собой полиморфизм, связанный со значительно более высокой заболеваемостью и тяжелым течением НКИ.

Неоднородные результаты научных исследований еще раз доказывают, что влияние на тяжесть развития заболеваний оказывает не один полиморфизм гена, а множество. Существенно ограничивает интерпретацию результатов тот факт, что в подавляющем большинстве работ используется подход подбора отдельных генов-кандидатов. Возможно, в будущих исследованиях, где будут изучаться полиморфизмы всего генома (GWAS) у большей выборки людей, разных мест проживания, рас, возрастов, результаты будут более показательными.

Заключение

ВНП rs12329760 гена *TMPRSS2* не ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших НКИ.

Список литературы/ References

- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekhan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsianskiy N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogossova N.V., Protoporov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor A.V., Yakushin S.S. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. *Russ. J. Cardiol.*, 2021; 26 (4): 149–202. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449 [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишчиков Д.А., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алехан Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галевич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26, (4): 149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449].
- Kozik V.A., Shpagin I.S., Shpagina L.A., Loktin E.M. Damage of the cardiovascular system in patients with a new coronavirus infection: current state of the problem. *Modern Probl. Sci. Educat.*, 2023; 4: 135. (In Russ). doi: 10.17513/spno.32651 [Козик В.А., Шпагин И.С., Шпагина Л.А., Локтин Е.М. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы. *Соврем. пробл. науки и образования*, 2023; 4: 135. doi: 10.17513/spno.32651].
- Pairo-Castineira E., Rawlik K., Bretherick A.D., Qi T., Wu Y., Nassiri I., McConkey G.A., Zechner M., Klaric L., Griffiths F., Oosthuyzen W., Kousathanas A., Richmond A., Millar J., Russell C.D., Malinauskas T., Thwaites R., Morrice K., Keating S., Maslove D., Nichol A., Semple M.G., Knight J., Shankar-Hari M., Summers C., Hinds C., Horby P., Ling L., McAuley D., Montgomery H., Openshaw P.J.M., Begg C., Walsh T., Tenesa A., Flores C., Riancho J.A., Rojas-Martinez A., Lapunzina P.; GenOMICC Investigators; SCOURGE Consortium; ISARICC Investigators; 23andMe COVID-19 Team; Yang J., Ponting C.P., Wilson J.F., Vitart V., Abedalthagafi M., Luchessi A.D., Parra E.J., Cruz R., Carracedo A., Fawkes A., Murphy L., Rowan K., Pereira A.C., Law A., Fairfax B., Hendry S.C., Baillie J.K. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*. 2023; 617 (7962): 764–768. doi: 10.1038/s41586-023-06034-3
- Yaghoobi A., Lord J.S., Rezaiezhadeh J.S., Yekaninejad M.S., Amini M., Izadi P. *TMPRSS2* polymorphism (rs12329760) and the severity of the COVID-19 in Iranian population. *PLoS One*, 2023; 18 (2): e0281750. doi: 10.1371/journal.pone.0281750
- Kozik V.A., Shpagin I.S., Zolotukhina E.V., Panacheva L.A., Shpagina L.A. Molecular genetic markers of cardiovascular pathology in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Modern Probl. Sci. Educat.*, 2023; 3: 98. (In Russ). doi: 10.17513/spno.32563 [Козик В.А., Шпагин И.С., Золотухина Е.В., Паначева Л.А., Шпагина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Соврем. пробл. науки и образования*, 2023; 3: 98. doi: 10.17513/spno.32563].
- Andrade C.C., Silva A.T.P., Vasconcelos L.R.S., Oliveira P.R.S., de Souza C.D.F., da Costa Armstrong A., do Carmo R.F. A Polymorphism in the *TMPRSS2* gene increases the risk of death in older patients hospitalized with COVID-19. *Viruses*, 2022; 14 (11): 2557. doi: 10.3390/v14112557
- Sekiya T., Ogura Y., Kai H., Kawaguchi A., Okawa S., Hirohama M., Kuroki T., Morii W., Hara A., Hiramatsu Y., Hitomi S., Kawakami Y., Arakawa Y., Maruo K., Chiba S., Suzuki H., Kojima H., Tachikawa H., Yamagata K. *TMPRSS2* gene polymorphism common in East Asians confers decreased COVID-19

- susceptibility. *Front. Microbiol.*, 2022; 13: 943877. doi: 10.3389/fmicb.2022.943877
8. Aidashev I., Izmailova O., Shlykova O., Kabaliev A., Vatsenko A., Ivashchenko D., Dudchenko M., Volianskyi A., Zelinsky G., Koval T., Dittmer U. Polymorphism of tmprss2 (rs12329760) but not ace2 (rs4240157), tmprss11a (rs353163) and cd147 (rs8259) is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Acta Biomed.*, 2023; 94 (1): e2023030. doi: 10.23750/abm.v94i1.13543
9. Beheshti Shirazi S.S., Sakhaee F., Sotoodehnejadnematalahi F., Zamani M.S., Ahmadi I., Anvari E., Fateh A. rs12329760 Polymorphism in transmembrane serine protease 2 gene and risk of coronavirus disease 2019 mortality. *Biomed. Res. Int.*, 2022; 2022: 7841969. doi: 10.1155/2022/7841969

Сведения об авторах:

Валентина Александровна Козик, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiyta90@mail.ru

Любовь Анатольевна Шпагина, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Илья Семенович Шпагин, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Софья Владимировна Максимова, ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, младший научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., рук. группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, проф. кафедры медицинской генетики и биологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Valentina A. Kozik, candidate of medical sciences, assistant at the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7128-7887, e-mail: valiyta90@mail.ru

Lyubov A. Shpagina, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ilya S. Shpagin, doctor of medical sciences, professor of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3109-9811, e-mail: dr.ilya.shpagin@gmail.com

Sofya V. Maksimova, resident of the department of medical genetics and biology, junior researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: 99naruto@mail.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of the clinical and experimental cardiology group, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, professor of the department of medical genetics and biology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 03.12.2023

После доработки 03.01.2024

Принята к печати 14.01.2024

Received 03.12.2023

Revision received 03.01.2024

Accepted 14.01.2024



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2024-20-1-42-54

Вклад перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (систематический обзор)**Н.Е. Апарцева, А.Д. Худякова**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

В 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи в Великобритании было предложено понятие постковидного синдрома. Одним из основных его проявлений стали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и дислипидемия. Однако остаются неясными патогенетические закономерности развития ССЗ у реконвалесцентов COVID-19. Целью систематического обзора стал анализ данных исследований о вкладе перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие дислипидемии и атеросклероз-ассоциированных заболеваний (ААЗ) в постковидном периоде. Для анализа отобрано 106 публикаций. После исключения клинических случаев, исследований лекарственных препаратов, обзоров литературы и публикаций, посвященных острому периоду COVID-19, всего из российской и международной поисковых систем отобрано 19 статей. Анализ исследований позволил заключить, что инфекция COVID-19 вносит значительный вклад в развитие новых ААЗ и утяжеление уже имеющихся. Одним из наиболее вероятных механизмов возникновения данного феномена видится развитие эндотелиита на фоне течения COVID-19, однако работ, посвященных данной проблеме, недостаточно.

Ключевые слова: постковидный синдром, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз-ассоциированные заболевания, эндотелиит, дислипидемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7.

Автор для переписки: Апарцева Н.Е., e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Для цитирования: Апарцева Н.Е., Худякова А.Д. Вклад перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (систематический обзор). *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 42–54. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-42-54

Contribution of new coronavirus infection to the development of cardiovascular diseases (systematic review)**N.E. Apartseva, A.D. Khudiakova**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

In 2020, the National Institute for Health and Care Excellence in the UK proposed the concept of post-Covid syndrome. One of the main manifestations of the post-COVID syndrome are cardiovascular diseases (CVD) and dyslipidemia. However, the pathogenetic patterns of CVD development in COVID-19 convalescents remain unclear. The purpose of the systematic review was

to analyze research data on the contribution of past new coronavirus infection to the development of dyslipidemia and atherosclerosis-associated diseases (AAD) in the post-COVID period. 106 publications were selected for analysis. After excluding clinical cases, drug studies, literature reviews and publications devoted to the acute period of COVID-19, a total of 19 articles were selected from Russian and international search engines. Analysis of studies has led to the conclusion that COVID-19 infection makes a significant contribution to the development of new AADs and worsening existing. One of the most likely mechanisms for occurrence of this phenomenon seems to be the development of endotheliitis against the background of the course of COVID-19, however, there are not enough works devoted to this problem..

Keywords: post-COVID syndrome, cardiovascular diseases, atherosclerosis-associated diseases, endotheliitis, dyslipidemia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of Budget theme No. 122031700115-7.

Correspondence: Apartseva N.E., e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Citation: Apartseva N.E., Khudiakova A.D. Contribution of new coronavirus infection to the development of cardiovascular diseases (systematic review). *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 42–54. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-42-54

Введение

Несмотря на эффективность противоэпидемических мероприятий и снижение заболеваемости инфекцией SARS-CoV-2, актуальность COVID-19 не уменьшается. Однако фокус внимания ученых всего мира смещается в сторону последствий перенесенной инфекции. Еще в декабре 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи в Великобритании было предложено понятие постковидного синдрома (post-COVID-19 syndrome), характеризующегося развитием признаков и симптомов во время или после инфекции COVID-19, которые продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [1].

При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и, в частности, атеросклероз-ассоциированные (ААЗ), остаются лидирующими причинами смертности во всем мире [2]. Факторы риска ССЗ и особенности течения сердечно-сосудистых событий (ССС), с исходом в виде ремоделирования сердца и развитием хронической сердечной недостаточности, хорошо известны [3]. Крупный метаанализ, включавший более 20 млн человек, показал, что лица, перенесшие COVID-19, независимо от тяжести течения острого периода имели 90%-й риск развития хронической сердечной недостаточности в течение 9 мес. после острой инфекции [4]. На этом фоне становится очевидным необходимость внесения корректировок в представление о факторах риска развития ССЗ, исходя из вклада вируса SARS-CoV-2.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по атеросклерозу и сосудистой биологии и Совет Европейского общества кардиоло-

гов по фундаментальным сердечно-сосудистым наукам заявили о важности эндотелиальной дисфункции в патофизиологии COVID-19 [5]. В последующем ряд исследований продемонстрировал длительно сохраняющиеся нарушения в свертывающей системе крови в постковидном периоде. Исследование P. Sen et al. показало у восьми пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышенную экспрессию генов, связанных с дисфункцией коагуляции, что может быть причиной ССЗ в постковидном периоде [6]. E. Pretorius et al. проанализировали данные о сопутствующих заболеваниях и сохранившихся стойких симптомах у 845 южно-африканских пациентов, перенесших COVID-19. Анализ проб крови у 80 реконвалесцентов COVID-19 в 100 % случаев продемонстрировал наличие микросгустков и патологии тромбоцитов. Обнаруженные изменения были связаны с симптомами long COVID, которые сохранялись после острого периода COVID-19 [7]. В настоящее время остается не до конца ясным значение данных нарушений в патогенезе синдрома длительного COVID-19.

Целью систематического обзора стал анализ данных исследований о вкладе перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие дислипидемии и ААЗ в постковидном периоде.

Материал и методы

Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром и атеросклероз», «постковидный синдром и атеросклероз-ассоциированные заболевания», «постковидный синдром и дислипидемия» на русском и английском языках. Для

поиска литературы привлекались поисковые системы eLIBRARY.RU и PubMed. Были включены статьи, исследующие пациентов старше 18 лет, после лабораторно подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекции с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями не менее чем через 12 недель после выздоровления от COVID-19. Анализировали только публикации последних трех лет (2020–2023 гг.), не включали литературные обзоры, клинические исследования лекарственных препаратов, клинические случаи и исследования, проведенные с использованием животных моделей. Всего по двум поисковым системам найдено 203 публикации. После удаления дубликатов исследований, включавших лиц до 18 лет и проведенных с использованием животных моделей, отобрано 106 публикаций, после исключения клинических случаев, исследований лекарственных препаратов, литературных обзоров и работ, посвященных острому периоду COVID-1, отобрано 19 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ (рисунки).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований, включающих пациентов с перенесенной COVID-19, подтверждают повышенный риск и частоту развития у них ССЗ, включая атеросклероз-ассоциированные состояния. Так, основная группа (690 892 пациента в возрасте $43,2 \pm 16,2$ года, перенесшие COVID-19 в анамнезе) и контрольная

группа (690 892 больных в возрасте $43,1 \pm 16,1$ года, без наличия COVID-19 в анамнезе) исследования W. Wang et al. наблюдались в течение 12 мес. [8]. У пациентов после перенесенной COVID-19 был повышенный риск развития ССЗ, таких как инсульт (относительный риск (ОР) 1,618, 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) 1,545–1,694), ишемическая кардиомиопатия (ОР 2,811, 95 % ДИ 2,296–2,523). В исследовании В.М. Ларина и соавт. (2022) в основную группу ($n = 416$) были включены пациенты с перенесенной COVID-19 (время от момента выздоровления после инфекции 3 [2; 4] мес. (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]): с легким течением – 343 (82,5 %) человека, со среднетяжелым – 56 (13,5 %), с тяжелым – 17 (4,0 %) [9]. Группа сравнения состояла из 242 пациентов, не имевших COVID-19 в анамнезе. В ходе исследования показано, что у каждого четвертого пациента в основной группе развилось ССЗ в постковидном периоде (ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 5,5 %). Риск развития ССЗ после перенесенной новой коронавирусной инфекции был выше на 74 %, чем в группе контроля у лиц аналогичного возраста и пола.

Авторы исследования [10] сделали вывод, что в 4,8 % случаев у пациентов после выписки из стационара по поводу COVID-19 ($n = 47780$, среднее время наблюдения 140 ± 50 дней) возникли новые случаи ССС (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, смерть от ССЗ) [10]. Исследование Н.В. Погосовой и соавт. включало 213 пациентов (55,4 % мужчин, возраст $56,8 \pm 12,5$ года) через как минимум 3 мес.



Блок-схема исследования
Block diagram of the study

после выписки из стационара по поводу COVID-19 [11]. У двух (0,9 %) человек с ИБС отмечено появление или возобновление приступов стенокардии. Новые случаи ИБС выявлены у четырех (1,9 %) больных, один (0,5 %) пациент перенес ишемический инсульт. В регистре АКТИВ (Анализ динамики коморбидных заболеваний у перенесших инфицирование SARS-CoV-2) анализ проводился по данным 2185 и 1208 телефонных опросов через 3 и 6 мес. соответственно. Всего опрошено 2256 человек в возрасте $55,27 \pm 13,00$ года (мужчин — 43,7 %). Продемонстрировано, что с 3-го по 6-й месяц почти каждый десятый пациент из обратившихся за медицинской помощью предъявлял жалобы на дестабилизацию хронической ИБС и/или декомпенсацию сахарного диабета 2 типа (СД2). Также увеличилась доля пациентов с впервые выявленной ИБС с 4-го по 6-й месяц (22,1 %) по сравнению с первыми тремя месяцами (9,7 %). С 4-го по 6-й месяц наблюдалось больше случаев ИМ, чем за первые 3 мес. (соответственно 3,9 и 0,8 %, $p < 0,05$) [12]. Становится очевидным, что перенесенная коронавирусная инфекция вносит весомый вклад как в утяжеление уже имеющихся, так и в развитие новых ССЗ.

Вызывают интерес особенности течения ИМ в постковидном периоде. В исследование М.Г. Чашина и соавт. включено 209 пациентов с установленным диагнозом ИМ без подъема сегмента ST (возраст $65,4 \pm 13,1$ года). 104 человека, вошедшего в 1-ю группу, ранее перенесли COVID-19, 77 из них (74,1 %) — в легкой или бессимптомной форме [13]. 105 больных, не имеющих COVID-19 в анамнезе, составили группу контроля. Пациенты с ИМ без подъема сегмента ST, перенесшие COVID-19, были моложе, у них реже наблюдалась стенокардия напряжения до случившегося ССС, кроме того, уровень С-реактивного белка и тропонина I в первой группе был значимо выше по сравнению с группой контроля.

Острый период COVID-19 в большинстве случаев характеризуется снижением уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Динамике показателей липидного профиля у пациентов в постковидном периоде уделяется большое внимание исследователей [14]. Одним из первых подобных исследований явилась работа А. Aparisi et al. [15]. В основную группу было включено 108 пациентов (возраст $68,5 [59,0; 75,5]$ года, 57,4 % мужчин) с перенесенной COVID-19, 28 человек, не имеющих перенесенной COVID-19 в анамнезе, отнесены в группу контроля. Лица с COVID-19

имели более низкие значения липидного профиля с более выраженным окислительным стрессом и воспалительной реакцией в остром периоде заболевания по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. У пациентов основной группы наблюдалось увеличение уровня ОХ, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ХС ЛПНП ($p < 0,001$) с момента госпитализации до первого наблюдения (79 [68; 93] дней). Восстановление показателей липидного профиля сохранилось на момент второй временной точки наблюдения (514 [427; 617] дней), но не привело к значимому изменению по сравнению с предыдущим наблюдением. Содержание ТГ было больше у пациентов после COVID-19, чем у лиц контрольной группы, в первую (соответственно 91 и 115 мг/дл, $p = 0,020$) и во вторую (84 и 112 мг/дл, $p = 0,003$) контрольные точки наблюдения. У пациентов с повышенным содержанием конечных продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и 4-гидроксиналона) в плазме крови на момент поступления по сравнению с пациентами с более низким их уровнем во вторую контрольную временную точку наблюдалась более высокая концентрация ОХС (соответственно 207 и 192 мг/дл, $p = 0,026$), ХС ЛПНП (131 и 114 мг/дл, $p = 0,025$), ТГ (127 и 109 мг/дл, $p = 0,002$) и более низкий уровень ХС ЛПВП (48 и 57 мг/дл, $p = 0,031$). Стоит отметить, что авторы исследования не оценивали образ жизни и модификацию липидснижающей терапии, которые могли привести к изменениям липидного профиля в период наблюдения за пациентами.

В исследовании G. Li et al. под наблюдением находились 59 реконвалесцентов с легким течением COVID-19 (возраст 65 [51; 69] лет) и 48 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (66 [62; 74] лет) [16]. Общий срок наблюдения составил 100 [96; 116] дней после выписки из стационара. У первых в анамнезе уровень ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ОХС был значимо выше при последующем наблюдении, чем на момент госпитализации, у последних — содержание ХС ЛПНП и ОХС. Интересно, что после исключения лиц, принимавших препараты, снижающие содержание холестерина, у 6 % (6 из 91) наблюдалось уменьшение концентрации ХС ЛПНП на 15 % при последующем наблюдении по сравнению с моментом госпитализации, среди них было 3 пациента с легким и 3 с тяжелым течением COVID-19. Кроме того, у такого же количества больных наблюдалось снижение уровня ХС ЛПВП на 15 % при последующем наблюдении по сравнению с моментом госпитализации, среди

этих пациентов было 4 с легким и 2 с тяжелым течением COVID-19.

Нарушения липидного обмена в постковидном периоде (давность заболевания COVID-19 более 12 недель) продемонстрированы на выборке пациентов в возрасте 60–74 лет с фибрилляцией предсердий ($n = 110$) [17]. По сравнению с лицами контрольной группы ($n = 123$, без перенесенной COVID-19 в анамнезе) у них отмечались более выраженные атерогенные сдвиги содержания ОХС ($p = 0,003$), ХС ЛПНП ($p < 0,001$) и ТГ ($p = 0,011$). В выборке больных пожилого и старческого возраста (75 человек в возрасте 65 [63; 72] лет, 20–24 недели с момента дебюта COVID-19), перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой степени, наблюдались схожие изменения: нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ТГ и ХС ЛПНП [18]. Пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в постковидном периоде исследовали Е.Б. Клестер и соавт. [19]. Продemonстрировано снижение содержания ТГ, ОХС, ХС ЛПВП на шестой месяц наблюдения с увеличением концентрации ТГ, ХС ЛПВП к 12-му месяцу наблюдения.

Исследование Е. Xu et al. включало 51 919 пациентов без наличия дислипидемии в анамнезе и перенесших COVID-19 как минимум за 30 дней до включения в исследование [20]. Лица в постковидном периоде по сравнению с неинфицированной контрольной группой имели более высокий риск возникновения и бремя дислипидемии, включая уровень ОХС более 200 мг/дл (ОР 1,26, 95 % ДИ 1,22–1,29; 22,46 на 1000 человек в течение одного года), ТГ более 150 мг/дл (ОР 1,27, 95 % ДИ 1,23–1,31; 22,03 на 1000 человек в течение одного года), ХС ЛПНП более 130 мг/дл (ОР 1,24, 95 % ДИ 1,20–1,29; 18,00 на 1000 человек в течение одного года) и ХС ЛПВП менее 40 мг/дл (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,16–1,25; 15,58 на 1000 человек в течение одного года). Риск и бремя этих аномальных показателей составили 1,24 (95 % ДИ 1,21–1,27) и 39,19 (95 % ДИ 34,71–43,73) соответственно.

Оценка маркеров эндотелиопатии в постковидный период у 50 пациентов (возраст 50 ± 17 лет), обследованных через 68 [61,3; 72,0] дней после разрешения симптомов COVID-19 или выписки из стационара [21], выявила у них значительное уменьшение времени задержки свертывания ($p < 0,0001$), увеличение потенциала эндогенного тромбина ($p = 0,04$) и пика тромбина ($p < 0,0001$). Важно отметить, что содержание показателей активации эндотелиальных клеток, включая антиген фактора фон Виллебранда, пропептид VWF и фактор VIII, было значимо повышено у пациентов с COVID-19 в

анамнезе по сравнению с контрольной группой ($p = 0,004$, $p = 0,009$ и $p = 0,040$ соответственно). Кроме того, у реконвалесцентов COVID-19 был увеличен уровень растворимого тромбомодулина в плазме крови ($p = 0,020$, 95 % ДИ 0,01–2,7). Устойчивая эндотелиопатия чаще наблюдалась у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и у проходивших лечение по поводу COVID-19 в стационаре.

Важность влияния перенесенной COVID-19 на структурно-функциональные показатели сосудистой стенки продемонстрирована в исследовании В.Э. Олейникова и соавт. [22]. По данным аппланационной тонометрии, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и COVID-19 в анамнезе ($n = 24$, у 9 пациентов АГ развилась после перенесенной COVID-19) давление в аорте и каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны существенно превышали аналогичные показатели лиц без анамнеза ССЗ и COVID-19 ($n = 45$) и лиц без анамнеза ССЗ, но перенесших COVID-19 как минимум за 3 мес. до включения в исследование. У всех обследованных после перенесенного COVID-19 были выявлены признаки раннего сосудистого старения.

Е. Oikonomou et al. наблюдали за 73 пациентами с диагнозом COVID-19 (37 % из которых были госпитализированы в отделения интенсивной терапии) в течение 6 мес. после выписки из стационара [23]. Исследователи изучали проявления эндотелиальной дисфункции у больных в постковидном периоде, измеряя дилатацию, опосредованную кровотоком, в плечевой артерии. Исходно она была значительно меньше в группе с COVID-19 ($1,65 \pm 2,31$ %), чем в группе сравнения ($6,51 \pm 2,91$ %), $p < 0,001$, и, несмотря на улучшение через 1 и 6 мес. после выписки из стационара, величина показателя оставалась сниженной по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ и $p = 0,010$ соответственно). Схожие изменения дилатации, опосредованной кровотоком, в плечевой артерии продемонстрированы Y.P. Gao et al. [24].

В крупное исследование, посвященное неинвазивной оценке функции эндотелия с помощью пальцевого термомониторинга во время постковидного периода [25], включено 618 пациентов (возраст $50,03 \pm 14,2$ года) с длительными симптомами COVID-19 (через $68,9 \pm 3,1$ дня от острого периода). Контрольную группу составили 180 человек (возраст $49,65 \pm 14,3$ года), перенесших COVID-19, но без наличия длительных симптомов COVID-19. Длительные симптомы COVID-19, к которым относились усталость, боль в груди (20,3 % случаев) и нейрокогнитивные изменения, были связаны

с дисфункцией эндотелия (индекс качества эндотелия, оцененный с помощью пальцевого термомониторинга, <2) после поправки на возраст, пол, наличие СД2, АГ, дислипидемии, ИБС и тяжесть острой инфекции COVID-19.

В исследование B.V. Mátyás et al. включено 158 пациентов (возраст $61,63 \pm 10,14$ года) со стенокардией напряжения и с низкой и средней предстенокардической вероятностью ИБС, 75 из них ранее перенесли COVID-19 (срок от начала заболевания $138,1 \pm 103,2$ дня), 83 человека составили в группу контроля [26]. Установлено, что у ранее перенесших COVID-19 наблюдался более высокий уровень перикоронарного воспаления, оцененный с помощью определения индекса затухания жира при проведении КТ-коронарографии, чем у лиц из группы контроля. Это позволяет предположить, что COVID-19 может увеличивать риск дестабилизации коронарных бляшек в постковидном периоде.

Противоречивые результаты продемонстрированы в работе E.T. Guardino et al., включавшей 72 840 пациентов (возраст $56,1 \pm 15,3$ года), перенесших COVID-19, и 320 843 человека (возраст $57,5 \pm 14,7$ года) без COVID-19 в анамнезе. Средняя продолжительность наблюдения составила 357 дней. Все включенные в исследование не имели ААЗ. Участники были отнесены к одной из следующих 10-летних ка-

тегорий риска развития ААЗ (для расчета показателя риска использовали возраст, пол, расу, уровень ОХС и ХС ЛПВП, наличие СД2, систолическое артериальное давление, антигипертензивную терапию и текущий статус курения): 0 – < 3 %, 3 – < 5 %, 5 – < 7,5 %, 7,5 – < 20 % и > 20 %. В течение 30 дней после заражения COVID-19 с показателями риска развития ААЗ > 20 % лиц из основной и группы контроля имели абсолютный риск смерти 24,6 и 9,7 % соответственно ($p < 0,0001$). Через 60 дней после заражения COVID-19 риск смертности снизился без каких-либо различий по риску развития ААЗ, абсолютный риск MACE (большие неблагоприятные ССС) был одинаковым для лиц обеих групп. Результаты, полученные через 6 и 12 мес., соответствовали предыдущей временной точке контроля – 60 дней [27]. Такие данные можно объяснить тем, что включенные в исследование пациенты до перенесенной новой коронавирусной инфекции не страдали ССЗ, кроме того, ни в одном из исследований результаты не оценивались на основе показателя категорий риска ААЗ.

Сведения о включенных в анализ исследованиях и полученных в них результатах обобщены в таблице.

Характеристики включенных в анализ исследований

Characteristics of studies included in analysis

Дизайн исследования / Research design	Участники / Participants	Результат исследования / Research result	Ссылка
1	2	3	4
Проспективное наблюдательное когортное исследование	Основная группа (690 892 пациента, возраст $43,2 \pm 16,2$ года, перенесшие COVID-19 в анамнезе), контрольная группа (690 892 человека, возраст $43,1 \pm 16,1$ года, без наличия COVID-19 в анамнезе), наблюдение в течение 12 мес.	У пациентов после перенесенной COVID-19 был повышен риск развития инсульта и ишемической кардиомиопатии	[8]
Проспективное наблюдательное исследование	Основная группа (416 пациентов с перенесенной COVID-19, возраст 40 [33; 47] лет, время от момента выздоровления после инфекции 3 [2; 4] мес., с легким течением – 343 (82,5%) пациента, со среднетяжелым – 56 (13,5%), тяжелым – 17 (4,0%). Группа контроля состояла из 242 человек, не имевших COVID-19 в анамнезе, возраст 41 [32,8; 47] год. Наблюдение в течение 12 мес.	У каждого четвертого пациента основной группы развилось ССЗ в постковидном периоде (ИБС – у 5,5 %). Риск развития ССЗ после перенесенной новой коронавирусной инфекции был выше на 74 %, чем в группе контроля	[9]

Продолжение таблицы
Continuation of the table

1	2	3	4
Проспективное наблюдательное когортное исследование	Основная группа – 47 780 пациентов (возраст $64,5 \pm 19,2$ года, 54,9 % мужчин), перенесших COVID-19, контрольная группа – 47 780 человек без COVID-19 в анамнезе. Время наблюдения 140 ± 50 дней	В 4,8 % случаев у пациентов после выписки из стационара по поводу COVID-19 зарегистрированы новые случаи ССС (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ)	[10]
Одномоментное наблюдательное исследование	213 пациентов (55,4 % мужчин, возраст $56,8 \pm 12,5$ года, через 3–7 мес. после выписки из стационара по поводу перенесенной COVID-19	У двух (0,9 %) пациентов с ИБС отмечено появление или возобновление приступов стенокардии. Новые случаи ИБС выявлены у четырех (1,9 %) больных, один (0,5 %) пациент перенес ишемический инсульт	[11]
Проспективное наблюдательное когортное исследование	Всего опрошено 2256 пациентов, перенесших COVID-19, 2185 – через 3 мес., 1137 из них повторно опрошены через 6 мес., 71 пациент опрошен только через 6 мес. Возраст пациентов $55,27 \pm 13,00$ года, мужчин – 43,7 %	10,3 % обратившихся за медицинской помощью через 3 мес. предъявляли жалобы на дестабилизацию ИБС, 9,3 % – через 6 мес. Впервые возникшая ИБС через 3 мес. диагностирована у 9,7 %, через 6 мес. – у 22,1 %. ИМ зафиксирован у 3,9 % реконвалесцентов через 6 мес.	[12]
Сравнительное одномоментное исследование	209 пациентов с установленным диагнозом ИМ без подъема сегмента ST (возраст $65,4 \pm 13,1$ года). 104 пациента, включенные в основную группу, ранее перенесли COVID-19 (срок после установления диагноза 49,0 [34,0; 82,0] дня), 77 (74,1%) из них – в легкой или бессимптомной форме. 105 пациентов, не имеющих COVID-19 в анамнезе, составили группу сравнения	Пациенты с ИМ без подъема сегмента ST, перенесшие COVID-19, моложе, у них реже наблюдалась стенокардия напряжения до случившегося ССС, значимо выше уровень С-реактивного белка и тропонина I	[13]
Проспективное наблюдательное исследование	Основная группа включала 108 пациентов (возраст 68,5 [59; 75,5] года, 57,4 % мужчин) с перенесенным COVID-19, 28 человек группы контроля не имели COVID-19 в анамнезе	Пациенты с COVID-19 имели более низкие значения липидного профиля, более выраженный окислительный стресс и воспалительную реакцию в остром периоде заболевания по сравнению с людьми группы контроля. У пациентов основной группы наблюдалось увеличение уровня ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП с момента госпитализации до первого наблюдения. Восстановление показателей липидного профиля сохранилось на момент второй временной точки наблюдения	[15]
	59 пациентов, перенесших COVID-19 в легкой степени (возраст 65 [51; 69] лет) и 48 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (возраст 66 [62; 74] лет). Общий срок наблюдения – 100 [96; 116] дней после выписки из стационара	У пациентов с тяжелым течением COVID-19 в анамнезе уровень ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ОХС был значимо выше при последующем наблюдении, чем на момент госпитализации, у пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19 – содержание ХС ЛПНП и ОХС	[16]

1	2	3	4
Одномоментное сравнительное наблюдательное исследование	223 пациента с фибрилляцией предсердий в возрасте 60–74 лет, которые разделены на две группы: 1-я — 123 человека без COVID-19, 2-я — 110 больных с COVID-19 в анамнезе (давность заболевания COVID-19 более 12 недель)	По сравнению с пациентами контрольной группы у больных с фибрилляцией предсердий и перенесенной COVID-19 отмечались более выраженные атерогенные сдвиги содержания ОХС, ХС ЛПНП и ТГ	[17]
	Основная группа — 75 пациентов (возраст 65 [63; 72] лет), 20–24 недели с момента дебюта COVID-19, перенесших COVID-19 в легкой и средней степени тяжести. Группа сравнения — 79 пациентов (66 [63; 73] лет) без COVID-19 в анамнезе	Обнаружены проатерогенные сдвиги липидного профиля: в частности, уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ статистически значимо больше, чем в группе сравнения	[18]
Проспективное сравнительное наблюдательное исследование	385 амбулаторных больных с ХОБЛ, которые были разделены на две группы: 1-я группа — 55 человек без метаболического синдрома (МС) (возраст $65,2 \pm 11,1$ года), 2-я группа — 330 больных с МС (возраст $63,7 \pm 9,8$ года), 3-я группа (сравнения) — 120 пациентов с МС без ХОБЛ, сопоставимых по возрасту и полу. В 1-й группе COVID-19 перенесли 15 (27,3 %), во 2-й — 169 (51,2 %), в 3-й — 52 (43,3 %) больных. Период наблюдения 12 мес.	Выявлено статистически значимое снижение содержания ТГ, ОХС, ХС ЛПВП через 6 мес., с увеличением, превышающим доковидный уровень по ТГ и ХС ЛПВП к концу периода наблюдения у пациентов 2-й и 3-й групп	[19]
Проспективное наблюдательное когортное исследование	Основная группа — 51 919 пациентов без наличия дислипидемии в анамнезе и перенесших COVID-19 как минимум за 30 дней до включения в исследование, неинфицированная современная контрольная группа — 2 647 654 и историческая контрольная группа — 2 539 941 человек. Время наблюдения 12 мес.	Пациенты в постковидном периоде по сравнению с неинфицированной контрольной группой имели более высокий риск возникновения и время дислипидемии	[20]
Одномоментное сравнительное исследование	50 пациентов (возраст 50 ± 17 лет), обследованных через 68 [61,3; 72,0] дней после разрешения симптомов COVID-19 или выписки из стационара. Контрольная группа — 17 негоспитализированных бессимптомных человек (возраст 47 ± 12 лет)	Устойчивая эндотелиопатия чаще встречалась у пациентов с перенесенной COVID-19 по сравнению с контрольной группой, у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и у проходивших лечение по поводу COVID-19 в стационаре	[21]
Сравнительное исследование в параллельных группах	1-я группа — 45 здоровых добровольцев (возраст 51 [43; 59] год); 2-я группа — 44 пациента, перенесшие COVID-19 как минимум 3 мес. назад, без АГ, (возраст $47,9 \pm 9,1$ года); 3-я группа — 24 больных АГ в сочетании с COVID-19 в анамнезе (возраст $48,8 \pm 7,2$ года)	У пациентов с АГ и COVID-19 в анамнезе давление в аорте и каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны существенно превышали аналогичные показатели лиц 1-й и 2-й групп. У всех пациентов в исследовании после перенесенной COVID-19 выявлены признаки раннего сосудистого старения	[22]

Окончание таблицы
End of the table

Проспективное сравнительное исследование	Основная группа, 73 пациента (возраст $57,8 \pm 12,7$ года) с диагнозом COVID-19 (37 % госпитализированы в отделения интенсивной терапии), наблюдались в течение 6 мес. после выписки из стационара. Группа контроля — 55 человек (возраст $62,6 \pm 16,1$ года) без COVID-19 в анамнезе	Дилатация, опосредованная кровотоком, в плечевой артерии исходно значительно снижена в группе с COVID-19 по сравнению с контролем. В ходе наблюдения эндотелиальная функция улучшалась, но оставалась сниженной по сравнению с группой контроля через 1 и 6 мес. после выписки из стационара	[23]
Одномоментное сравнительное исследование	Основная группа — 86 пациентов, перенесших COVID-19, 327 [318–337] дней после выздоровления. 28 человек без COVID-19 в анамнезе, соответствующих по возрасту и полу, набраны в качестве здоровой контрольной группы. 30 человек, соответствующих по факторам риска, но без COVID-19 в анамнезе, также были включены в контрольную группу	Дилатация, опосредованная кровотоком, в плечевой артерии значимо ниже у пациентов после перенесенной COVID-19, чем у обследованных контрольных групп	[24]
	Основная группа — 618 пациентов (возраст $50,03 \pm 14,2$ года) с длительными симптомами COVID-19 (через $68,9 \pm 3,1$ дня от острого периода). Контрольная группа — 180 человек (возраст $49,65 \pm 14,3$ года), перенесших COVID-19, но без наличия длительных симптомов COVID-19	Длительные симптомы COVID-19, к которым относились усталость, боль в груди (20,3 % случаев) и нейрочувствительные изменения, были связаны с дисфункцией эндотелия (индекс качества эндотелия, оцененный с помощью пальцевого термомониторинга, <2) после поправки на возраст, пол, наличие СД2, АГ, дислипидемии, ИБС и тяжесть острой инфекции COVID-19	[25]
	Основная группа — 158 пациентов (возраст $61,63 \pm 10,14$ года) со стенокардией напряжения и с низкой и средней предстенокардиальной вероятностью ИБС, 75 из них ранее перенесли инфекцию COVID-19 (срок от начала заболевания $138,1 \pm 103,2$ дня). Группа контроля — 83 человека	У пациентов основной группы наблюдался более высокий уровень перикоронарного воспаления, оцененный с помощью определения индекса затухания жира при проведении КТ-коронарографии, чем у лиц группы контроля	[26]
Ретроспективное когортное исследование	Включены 393 683 пациента (средний возраст 57 лет), не страдавшие ССЗ (предшествующий инсульт, ИМ, реваскуляризация). У 320 843 (81 %) был отрицательный тест на COVID-19, у 72 840 (19 %) — положительный	У пациентов без ССЗ в течение 30 дней после заражения COVID-19 был повышен абсолютный риск смерти по сравнению с пациентами с таким же показателем риска ССЗ, без перенесенной инфекции, который снизился через 60 дней и оставался неизменным через 6 и 12 мес.	[27]

Заключение

Подытоживая вышесказанное, хочется отметить, что вклад перенесенной новой коронавирусной инфекции в развитие дислипидемии и ААЗ не вызывает сомнений. Несмотря на то что в остром периоде COVID-19 мы видим снижение параметров липидного профиля, в постострый и постковидный периоды наблюдается рост содержания атерогенных форм липопротеинов, стойкость и длительность этих изменений не до конца понятны. При этом количество исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов развития ААЗ у реконвалесцентов COVID-19, невелико. Остается неясным влияние тяжести перенесенной коронавирусной инфекции на течение и развитие дислипидемии и атеросклероза. Учитывая тот факт, что эндотелиальная дисфункция является ранним событием в патогенезе атеросклероза, необходимы проспективные исследования для выявления ее связи с долгосрочными сердечно-сосудистыми исходами, особенно с ранним началом атеросклероза у пациентов, перенесших COVID-19.

Список литературы/ References

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. (NICE Guideline, No. 188.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261>
2. WHO. Noncommunicable Diseases: Mortality (2019). Available from: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en
3. Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Latyntseva L.D., Lozhkina N.G. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). *Aterosclerоз*, 2017; 13 (4): 42–46. (In Russ.). doi: 10.15372/ATER20170407 [Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2017; 13 (4): 42–46. doi: 10.15372/ATER20170407].
4. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L., Pasquetto G., Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.*, 2023; 28 (4): 859–864. doi: 10.1007/s10741-022-10292-0
5. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadakis M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.*, 2020; 116 (14): 2177–2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230
6. Sen P., Kaur H. In silico transcriptional analysis of asymptomatic and severe COVID-19 patients reveals the susceptibility of severe patients to other comorbidities and non-viral pathological conditions. *Human gene (Amsterdam, Netherlands)*, 2023; 35: 201135. doi: 10.1016/j.humgen.2022.201135
7. Pretorius E., Venter C., Laubscher G.J., Kotze M.J., Oladejo S.O., Watson L.R., Rajaratnam K., Watson B.W., Kell D.B. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 148. doi: 10.1186/s12933-022-01579-5.
8. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*, 2022; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
9. Larina V.N., Glibko K.V., Arakelov S.E., Titova I.Yu., Kasaeva D.A. COVID-19 as an additional cardiovascular risk factor in young and middle age. *Int. J. Heart and Vascular. Diseases*, 2022; 10 (36): 32–41. (In Russ.). doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-32-41 [Ларина В.Н., Глибко К.В., Аракелов С.Э., Титова И.Ю., Касаева Д.А. Новая короновирусная инфекция как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска в молодом и среднем возрасте. *Международ. журн. сердца и сосуд. заболеваний*, 2022; 10 (36): 32–41. doi: 10.24412/2311-1623-2022-36-32-41].
10. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*, 2021; 372: n693. doi: 10.1136/bmj.n69
11. Pogoseva N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Gamani S.A., Veselova T.N., Belkind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2022; 18 (2): 118–126. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-03 [Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*, 2022; 18 (2): 118–126. doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-03].
12. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonova V.V., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Larova N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanau D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B.,

Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Shchukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimaghanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Yu., Barisheva O.Yu., Batluk T.I., Batchayeva A.S., Bashkinov R.A., Bitieva A.M., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Bykova G.A., Vagapova K.R., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilko-va O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko I.A., Dolgikh O.Yu., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Zimina Yu.D., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karsiev M.K., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Yu., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.M., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Myshak A.O., Neakaeva E.S., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.V., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titoykina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Tolmacheva A.A., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetckaia N.A., Trofimov D.A., Trubnikova M.A., Tulichev A.A., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Yu., Yausheva E.A. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russ. J. Cardiol.*, 2021; 26 (10): 86–98. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708 (In Russ.). [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомо-

нова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чинова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батлук Т.И., Батчаева А.С., Башкинов Р.А., Битиева А.М., Бихте-ев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуйшобаев М.И., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Зиминова Ю.Д., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишенина О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсе-енко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелин Ш.Н., Мышак А.О., Некаева Е.С., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Поляков Д.В., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Ти-хонова Е.П., Токмин Д.С., Толмачева А.А., Торгу-накова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Трубникова М.А., Туличев А.А., Турсунова А.Е., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Яушева Е.Ю. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АК-

- ТИБ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (10): 86–98. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708].
13. Chashchin M.G., Gorshkov A.Yu., Drapkina O.M., Kositsyna I.V., Golubev A.V., Chaus N.I., Perekhodov S.N. Clinical and anamnestic characteristics of patients with non-ST elevation myocardial infarction after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20(7): 3062. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3062 (In Russ.). [Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М., Косицына И.В., Голубев А.В., Чаус Н.И., Переходов С.Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (7): 3062. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3062].
 14. Karaseva A.A., Evdokimova N.E., Stryukova E.V., Khudyakova A.D., Logvinenko I.I. Associations of changes in lipid metabolism parameters and the severity of COVID-19 infection in Novosibirsk residents. *Russ. J. Cardiol.*, 2022; 27 (9): 4979. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4979 (In Russ.). [Карасева А.А., Евдокимова Н.Е., Стрюкова Е.В., Худякова А.Д., Логвиненко И.И. Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27(9): 4979. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4979].
 15. Aparisi Á., Martín-Fernández M., Ybarra-Falcón C., Gil J.F., Carrasco-Moraleja M., Martínez-Paz P., Cusáovich I., Gonzalo-Benito H., Fuertes R., Marcos-Mangas M., Iglesias-Echeverría C., San Román J.A., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D., Tamayo-Velasco Á. Dyslipidemia and inflammation as hallmarks of oxidative stress in COVID-19: A follow-up study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (23): 15350. doi: 10.3390/ijms232315350
 16. Li G., Du L., Cao X., Wei X., Jiang Y., Lin Y., Nguyen V., Tan W., Wang H. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect. Dis.*, 2021; 21 (1): 299. doi: 10.1186/s12879-021-05984-1
 17. Starichkova A.A., Khidirova L.D., Tsygankova O.V., Lukinov V.L. Cardiometabolic and psychocognitive features of the postCOVID period in patients with atrial fibrillation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*, 2023; 26 (4): 43–50. doi: 10.17116/profmed20232604143 (In Russ.). [Старичкова А.А., Хидирова Л.Д., Цыганкова О.В., Лукинов В.Л. Кардиометаболические и психокognitive особенности постковидного периода у больных с фибрилляцией предсердий. *Профилактик. медицина*, 2023; 26 (4): 43–50. doi: 10.17116/profmed20232604143].
 18. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., Lukinov V.L., Litvinenko P.I., Starichkov A.A. Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities. *Russ. Med. Inquiry*, 2022; 6(9): 501–508. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508 (In Russ.). [Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Лукинов В.Л., Литвиненко П.И., Старичков А.А. Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. *РМЖ. Мед. обозрение*, 2022; 6(9): 501–508. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508].
 19. Klester E.B., Elykomov V.A., Klester K.V. Comparative analysis of the dynamics of clinical and functional features of the metabolic syndrome in COPD patients who had a novel coronavirus infection. *J. Siberian Med. Sci.*, 2023; 7 (1): 132–148. doi: 10.31549/2542-1174-2022-7-1-132-148 (In Russ.). [Клестер Е.Б., Елыкомов В.А., Клестер К.В. Сравнительный анализ динамики клинико-функциональных особенностей метаболического синдрома у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *J. Siberian Med. Sci.*, 2023; 7 (1): 132–148. doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-132-148].
 20. Xu E., Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2023; 11 (2): 120–128. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00355-2
 21. Fogarty H., Townsend L., Morrín H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Natarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2021; 19 (10): 2546–2553. doi: 10.1111/jth.15490
 22. Oleinikov V.E., Avdeeva I.V., Polezhaeva K.N., Pavlenko K.I., Borisov N.A., Khromova A.A., Kulyutsin A.V. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Cardiovas. Therapy and Prevent.*, 2023; 22 (5): 3541. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3541 [Олейников В.Э., Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Павленко К.И., Борисова Н.А., Хромова А.А., Кулютин А.В. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2023; 22 (5): 3541. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3541].
 23. Oikonomou E., Souvaliotis N., Lampsas S., Siasos G., Poulakou G., Theofilis P., Papaioannou T.G., Haidich A.B., Tsaousi G., Ntousopoulos V., Sakka V., Charalambous G., Rapti V., Raftopoulou S., Syrigos K., Tsioufis C., Tousoulis D., Vavuranakis M. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. *Vascul. Pharmacol.*, 2022; 144: 106975. doi: 10.1016/j.vph.2022.106975
 24. Gao Y.P., Zhou W., Huang P.N., Liu H.Y., Bi X.J., Zhu Y., Sun J., Tang Q.Y., Li L., Zhang J., Zhu W.H., Cheng X.Q., Liu Y.N., Deng Y.B. Persistent endothelial dysfunction in coronavirus disease-2019 survivors late after recovery. *Front. Med. (Lausanne)*, 2022; 9: 809033. doi: 10.3389/fmed.2022.809033
 25. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdessalem S., Abid L. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and en-

- dothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758
26. Mátyás B.B., Benedek I., Blöndu E., Gerculy R., Roşca A., Rat N., Kovács I., Opincariu D., Parajkó Z., Szabó E., Benedek B., Benedek T. Elevated FAI index of pericoronary inflammation on coronary ct identifies increased risk of coronary plaque vulnerability after COVID-19 infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (8): 7398. doi: 10.3390/ijms24087398
27. Guardino E.T., Tarko L., Wilson P.W.F., Gaziano J.M., Cho K., Gagnon D.R., Orkaby A.R. Predictive value of ASCVD risk score for mortality and major adverse cardiovascular events in the year following a COVID-19 infection among US Veterans. *Int. J. Cardiol.*, 2023; 387: 131120. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131120

Сведения об авторах:

Наталья Евгеньевна Апарцева, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Алёна Дмитриевна Худякова, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Information about the authors:

Natalia E. Apartseva, junior researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3772-1058, e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Alena D. Khudiakova, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Статья поступила 05.12.2023

После доработки 09.01.2024

Принята к печати 18.01.2024

Received 05.12.2023

Revision received 09.01.2024

Accepted 18.01.2024



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

Руководство ESC 2023 года по ведению пациентов с кардиомиопатиями

Разработано рабочей группой по лечению кардиомиопатий Европейского общества кардиологов (ESC) совместно с Ассоциацией сердечно-сосудистых медсестер и смежных профессий (ACNAP), Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI), Европейской ассоциацией профилактической кардиологии (EAPC), Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA), Ассоциацией сердечной недостаточности (HFA)

Authors/Task Force Members: Elena Arbelo (Chairperson) (Spain), Alexandros Protonotarios (Task Force Co-ordinator) (United Kingdom), Juan R. Gimeno (Task Force Co-ordinator) (Spain), Eloisa Arbustini (Italy), Roberto Barriales-Villa (Spain), Cristina Basso (Italy), Connie R. Bezzina (Netherlands), Elena Biagini (Italy), Nico A. Bloml (Netherlands), Rudolf A. de Boer (Netherlands), Tim de Winter (Belgium), Perry M. Elliott (United Kingdom), Marcus Flather (United Kingdom), Pablo Garcia-Pavia (Spain), Kristina H. Haugaa (Sweden), Jodie Ingles (Australia), Ruxandra Oana Jurcut (Romania), Sabine Klaassen (Germany), Giuseppe Limongelli (Italy), Bart Loeys 2 (Belgium), Jens Mogensen (Denmark), Iacopo Olivetto (Italy), Antonis Pantazis (United Kingdom), Sanjay Sharma (United Kingdom), J. Peter Van Tintelen (Netherlands), James S. Ware (United Kingdom), Juan Pablo Kaski (Chairperson) (United Kingdom), and ESC Scientific Document Group

Полный текст руководства опубликован: *European Heart Journal*, 2023; 44: 3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194

Преамбула и введение

Цель данного руководства Европейского общества кардиологов (ESC) заключается в том, чтобы помочь медицинским работникам в диагностике и ведении пациентов с кардиомиопатиями в соответствии с современными накопленными данными. Поскольку не проводилось рандомизированных исследований по кардиомиопатиям, данные о них основаны на результатах обсервационных когортных исследований и консенсусном мнении экспертов.

Это новое руководство, а не обновление существующих рекомендаций, за исключением раздела, посвященного гипертрофической кардиомиопатии, в котором мы представили обновленную версию Рекомендаций ESC 2014 года по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии.

Таким образом, большинство рекомендаций в этом руководстве являются новыми. В нем обобщены диагностические подходы к кардиомиопатиям, выделены общие вопросы оценки и ведения, указаны ссылки к соответствующей доказательной базе, на которой они основаны.

Принятие морфологических и функциональных определений заболевания означает, что количество возможных этиологий довольно велико, особенно у детей младшего возраста. Поскольку не представляется возможным дать исчерпывающий перечень всех возможных причин кардиомиопатии, в данном руководстве основное внимание уделяется наиболее распространенным фенотипам заболевания, но также приведены дополнительные ссылки для менее распространенных. Аналогичным образом, рекомендации по лечению сосредоточены в основном на общих вопросах управления рисками, но при необходимости в них содержатся ссылки на конкретные редкие заболевания.

Другие важные нововведения включают:

- новое фенотипическое описание кардиомиопатий, включающее обновленные описания фенотипов дилатационной (ДКМП ЛЖ) и недилатационной кардиомиопатии левого желудочка (НДКМП ЛЖ) и подчеркивающее ключевую роль желудочковой кардиомиопатии;
- оценки рубцов миокарда с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца;

- акцент на пути пациента от поступления, первоначальной оценки и постановки диагноза до лечения, подчеркивая важность рассмотрения кардиомиопатии в качестве причины распространенных клинических проявлений (например, сердечной недостаточности, аритмии) и важности использования многопараметрического подхода после выявления фенотипа пациента для постановки этиологического диагноза;

- обновленные рекомендации по клинико-генетическому каскадному обследованию для родственников лиц с кардиомиопатиями;

- акцент на наблюдении больного с кардиомиопатией на протяжении всей жизни, от детского до взрослого возраста (включая переходный возраст), а также с учетом различных клинических стадий (например, скрытой, явной, конечной);

- новые рекомендации по стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) для различных фенотипов кардиомиопатий, в том числе в детском возрасте, и подчеркивание важной роли генотипа в оценке риска внезапной смерти;

- обновленные рекомендации по ведению пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ВОЛЖ) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП);

- мультидисциплинарный подход к кардиомиопатиям, в центре которого находятся пациент и его семья.

14. Ключевые положения

1. Кардиомиопатии встречаются чаще, чем считалось ранее, и они обычно требуют тонкого подхода к лечению, который может отличаться от традиционного подхода к пациентам с аритмией или сердечной недостаточностью.

2. Этиология имеет основополагающее значение для ведения пациентов с заболеваниями миокарда, и важно тщательное и систематическое описание их морфологического и функционального фенотипа.

3. Рекомендуются подход к номенклатуре и диагностике кардиомиопатий, основанный на преобладающем фенотипе на момент презентации заболевания.

4. Пациенты с кардиомиопатией могут обратиться за медицинской помощью из-за появления симптомов (связанных с ЧСС или аритмией), случайных аномалий или в результате семейного обследования после постановки диагноза у родственников.

5. Мультимодальная визуализация для характеристики сердечного фенотипа (морфология и функция) включает морфологическую характеристику для выявления

неишемического рубца миокарда в сочетании с подробным личным и семейным анамнезом, клиническим осмотром, электрокардиографией и лабораторными исследованиями.

6. Результаты визуализации всегда следует интерпретировать в сочетании с клиническими проявлениями, включая результаты генетического тестирования, а не изолированно.

7. Характеристика тканей сердца с помощью МРТ имеет значение для диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания и стратификации риска при каждом из основных фенотипов кардиомиопатии.

8. Костно-трассирующая сцинтиграфия DPD/PYP/HMDP или ОФЭКТ представляют собой золотой стандарт диагностики сердечного амилоидоза, как транстиретинового, так и не связанного с транстиретином.

9. Наличие неишемического рубца или жирового замещения миокарда желудочков, выявленное на МРТ сердца и/или при патолого-анатомическом исследовании, которое может сочетаться как с дилатацией желудочков, так и с систолической дисфункцией, может быть единственным проявлением и ключом к диагнозу кардиомиопатии; данные изменения варьируют в зависимости от этиологии, имеют прогностическое значение.

10. Целью этого многопараметрического и системного подхода является постановка этиологического диагноза на основе фенотипа, интерпретация имеющихся данных с учетом кардиомиопатии, которая сочетает в себе оценку кардиологических и некардиологических параметров.

11. Необходимы мультидисциплинарный подход к лечению пациентов и преемственность в их ведении педиатрических и взрослых служб.

12. Генетическое тестирование должно проводиться у пациентов с кардиомиопатией, поскольку может повлиять на стратификацию риска и лечение.

13. Генетическое консультирование, включая консультирование до и после тестирования, и психологическая поддержка являются неотъемлемым аспектом мультидисциплинарного мониторинга пациентов с кардиомиопатией и их родственников.

14. Детские кардиомиопатии в значительной степени представляют собой часть того же клинического спектра заболеваний, что и у подростков и взрослых. Однако кардиомиопатии, возникающие в младенческом возрасте (на первом году жизни), часто ассоциируются с тяжелыми фенотипами и высокой частотой сердечной недостаточности.

15. Генетические причины возникновения кардиомиопатий, развивающихся в детском возрасте, но после первого года жизни, аналогичны таковым у взрослых.

16. Устранение симптомов, выявление и профилактика осложнений, связанных с заболеванием (включая ВСС, сердечную недостаточность и инсульт) являются краеугольным камнем в лечении всех кардиомиопатий.

17. Ингибиторы сердечного миозина (мавакамтен) должны рассматриваться у пациентов с ГКМП и обструкцией ВОЛЖ, у которых сохраняется симптоматика несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

18. Валидированные инструменты прогнозирования риска ВСС (HCM Risk-SCD и HCM Risk-Kids) являются первым шагом к профилактике внезапной смерти у пациентов с ГКМП.

19. Дополнительные маркеры риска могут быть полезны для пациентов с низким или промежуточным риском, хотя в литературе недостаточно надежных данных об их влиянии на персонализированные оценки риска, получаемые с помощью валидизированных инструментов рискометрии.

20. Фармакологическое лечение пациентов с ДКМ не отличается от лечения, рекомендованного при хронической сердечной недостаточности.

21. Риск развития ВСС у пациентов с ДКМП и НДКМП ЛЖ варьирует в зависимости от их основной причины и генетического подтипа.

22. Результаты МРТ сердца играют важную роль в определении показаний для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД) пациентам с ДКМП и НДКМП ЛЖ.

23. У пациентов с ДКМ и НДКМП ЛЖ при определенных генетических формах имплантацию КД следует рассматривать даже в том случае, если фракция выброса ЛЖ составляет >35 %.

24. Важно определить этиологию для индивидуального лечения у пациентов с синдромальными и метаболическими кардиомиопатиями (т.е. заместительная ферментная/сопроводительная терапия при лизосомальной болезни накопления; тафамидис при наследственном или приобретенном транстиретиновом амилоидозе и т.д.).

25. Беременность и послеродовой период связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска у женщин с кардиомиопатией.

26. Мультидисциплинарная команда должна обследовать пациентку с кардиомиопатией, чтобы оценить риск, связанный с беременностью.

27. Терапия бета-блокаторами по показаниям, связанными с аритмией, может быть

продолжена во время беременности; перед началом приема новых препаратов во время беременности следует проверить данные об их безопасности.

28. Здоровые взрослые всех возрастов и люди с известными сердечными заболеваниями должны заниматься физическими упражнениями умеренной интенсивности в общей сложности не менее 150 минут в неделю.

29. Все пациенты с кардиомиопатией должны пройти индивидуальную оценку риска для назначения физических упражнений, при этом необходимо руководствоваться тремя принципами: 1) предотвращение угрожающих жизни аритмий во время физических упражнений; 2) купирование симптомов, позволяющее заниматься спортом, и 3) предотвращение прогрессирования аритмогенного состояния, вызванного занятиями спортом, а также сердечной недостаточности и смертности.

30. Лица с положительным генотипом и/или отрицательным фенотипом или имеющие фенотип «легкой кардиомиопатии» в отсутствие симптомов или факторов риска могут участвовать в соревновательных видах спорта. Некоторым пациентам высокого риска с ГКМП, аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией и НДКМП ЛЖ следует воздержаться от высокоинтенсивных физических упражнений и соревновательных видов спорта.

31. Пациенты с генотипами высокого риска или сопутствующими факторами риска аритмии, сердечной недостаточности или тяжелой обструкцией ВОЛЖ должны быть направлены на специализированное обследование перед проведением планового чрескожного коронарного вмешательства.

32. Выявление и лечение факторов риска и сопутствующих заболеваний является неотъемлемой частью ведения пациентов с кардиомиопатиями.

15. Пробелы в доказательствах

Несмотря на значительные достижения в области генетики, диагностики и лечения пациентов с кардиомиопатией за последние несколько лет, существует ряд областей, в которых все еще не хватает надежных доказательств и изучение которых заслуживают внимания в будущих клинических исследованиях.

1. Фенотипы кардиомиопатии.

2. Эпидемиология:

а) распространенность фенотипа НДКМП ЛЖ (дети и взрослые);

б) систематическая оценка распространенности фенотипов кардиомиопатии в детском возрасте.

3. Интегрированное ведение пациентов:

а) внедрение телемедицины в регистры кардиомиопатий.

4. Путь пациента:

а) лабораторные тесты:

1) необходимы исследования новых «омических» биомаркеров (протеомика, метаболомика и транскриптомика) для оценки их потенциальной ценности для диагностики и прогноза при кардиомиопатиях;

б) мультимодальная визуализация:

1) передовые эхокардиографические методы, включая спекл-трекинг метода оценки продольной деформации, перспективны, но не имеют надежной валидации для кардиомиопатий;

2) отсутствует общепринятый стандартизованный метод количественной оценки фиброза миокарда с помощью МРТ;

3) МРТ-сканирование может проводиться у пациентов с совместимыми имплантируемыми устройствами, но его качество ограничено вследствие возможных артефактов;

4) электрокардиография и визуализация для оценки кардиомиопатии — это новаторский инструмент, позволяющий значительно улучшить диагностику и прогноз, однако необходимы дальнейшие исследования для его рутинного внедрения в клиническую практику;

5) роль МРТ сердца в скрининге генотиположительных родственников лиц с кардиомиопатией и в генно-элюзивных семьях;

в) генетика:

1) пенетрантность плохо охарактеризована для большинства патогенных вариантов; это справедливо как для вариантов, найденных в ходе каскадного скрининга родственников пациента с кардиомиопатией, так и для обнаруженных в более широкой популяции, которые могут проходить клиническое секвенирование по другим показаниям или могут выбрать секвенирование генома в качестве скринингового теста;

2) польза, вред и затраты на скрининг генов, связанных с кардиомиопатией, у лиц, не имеющих личной или семейной истории кардиомиопатии, неизвестны;

г) общие принципы лечения:

1) лечение правожелудочковой недостаточности остается в значительной степени не доказательным;

2) требуются крупномасштабные исследования, чтобы определить направления лечения желудочковых аритмий у пациентов с генетическими кардиомиопатиями;

3) оптимальный контроль частоты ритма и антиаритмической терапии для каждого подтипа кардиомиопатии;

4) роль имплантации КД у пациентов с хорошо переносимой желудочковой тахикардией (ЖТ);

5) все калькуляторы риска разрабатываются на основе исходных данных, поэтому целесообразность их применения во время последующих визитов пациентов остается неясной и требует изучения;

6) прогнозирование риска при детских кардиомиопатиях, кроме ГКМП, остается эмпирическим — многоцентровый подход необходим для понимания и разработки моделей риска ВСС в детском возрасте;

7) отсутствие контролируемых исследований по изучению эффекта абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и кардиомиопатией;

8) модели прогнозирования рецидивов ФП не подтверждены у пациентов с кардиомиопатией;

9) отсутствие рандомизированных исследований, оценивающих эффективность симпатической денервации сердца для профилактики рецидивов ЖТ и/или фибрилляции желудочков (ФЖ);

д) подходы к детским кардиомиопатиям:

1) отсутствие рандомизированных исследований или крупных реестров, посвященных изучению пользы лекарственной терапии и оптимальной дозировки препаратов в педиатрической популяции.

5. Гипертрофическая кардиомиопатия:

а) эпидемиология:

1) исследования визуализации и генотипа позволяют предположить, что распространенность заболевания в популяции составляет до 1 на 200 человек. Однако исследования, основанные на электронных медицинских картах, предполагают гораздо меньшее число — 3–4/10 000. Необходимы дальнейшие исследования распространенности клинически значимых заболеваний

б) этиология:

1) этиология генно-элюзивных заболеваний;

2) роль полигенного риска;

3) взаимосвязь между коморбидностью и исходом заболевания;

4) генетические и экологические детерминанты проявления болезни у носителей рискованных вариантов;

в) лечение симптомов:

1) оптимальные сроки лечения обструкции ВОЛЖ и их влияние на прогрессирование заболевания;

2) профилактика ФП и сердечной недостаточности;

г) профилактика внезапной смерти:

1) влияние генетики (менделевской и комплексной) на риск исходов, связанных с заболеванием;

2) нужны усовершенствованные модели прогнозирования, позволяющие оценить остаточный риск и предотвратить ненужную имплантацию КД;

3) усовершенствование моделей оценки риска с учетом серийных данных;

4) роль обструкции ВОЛЖ в прогнозировании риска у детей (имеется очевидное несоответствие по сравнению со взрослыми);

д) новые методы лечения:

1) клиническая польза ингибиторов миокина, других малых молекул и новых генетических методов лечения.

6. Дилатационная кардиомиопатия:

а) генетическая основа семейной ДКМП в значительном числе случаев остается неизвестной;

б) подробные данные о специфическом клиническом течении различных генетических и негенетических форм ДКМП отсутствуют;

в) неизвестно, реагируют ли пациенты с ДКМП по-разному на фармакологическое лечение в зависимости от основной этиологии;

г) оптимизированная стратегия профилактики ВСС остается нерешенной, нет данных проспективных клинических исследований в современных когортах с современным медикаментозным лечением; этот пробел в знаниях особенно актуален для пациентов с ДКМП ФВ ЛЖ > 35 %;

д) спортивные рекомендации и польза профилактической фармакологической терапии для предотвращения развития ДКМП у генетических носителей.

7. Недилатационная кардиомиопатия левого желудочка.

Неизвестна распространенность заболевания, его развитие и ответ на лечение, а также отсутствуют ответы на вопросы профилактики ССЗ и спортивные рекомендации.

8. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка.

а) рандомизированные контролируемые исследования по лечению аритмий и недостаточности отсутствуют;

б) исследования влияния физических упражнений остаются в основном ретроспективными;

в) исследования распространенности и прогнозирования сердечной недостаточности остаются ограниченными;

г) исследования частоты и способа клинического обследования бессимптомных членов семьи отсутствуют.

9. Рестриктивная кардиомиопатия: неизвестны вопросы профилактики ВСС.

10. Синдромные и метаболические кардиомиопатии:

а) отсутствие рандомизированных исследований или крупных обсервационных когортных исследований. Отсутствие рандомизированных исследований или крупных наблюдательных когортных исследований, оценивающих роль новых таргетных методов лечения, воздействующих на путь RAS/MAPK (например, траметиниб);

б) мало исследований долгосрочных исходов;

в) модель HCM Risk-Kids не валидирована у педиатрических пациентов с RAS-опосредованной гипертрофической кардиомиопатией, данные о стратификации риска ВСС отсутствуют, хотя определены кандидатные факторы риска;

г) отсутствие исследований, посвященных оптимальному времени начала ферментзаместительной терапии у подростков и взрослых с поздним началом болезни Помпе;

д) отсутствие стандартизированных протоколов для лечения пациентов с отрицательной реакцией на перекрестно-реактивный иммунологический материал;

е) отсутствие стандартизации клинических конечных точек в испытаниях ферментзаместительной/сопроводительной терапии;

ж) отсутствие сравнительных исследований между агалсидазой альфа и бета;

з) оптимальное время для начала лечения у бессимптомных женщин с неклассическим заболеванием.

11. Амилоид:

а) необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности тафамидиса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III класса по NYHA;

б) стратификация риска ВСС и показания к имплантации КД должны быть тщательно продуманы с учетом предполагаемой продолжительности жизни, конкурентной несердечно-сосудистой смертности и высокой частоты беспульсовой электрической активности;

в) необходимость медикаментозной терапии у пациентов с сердечным амилоидозом и субклиническим поражением сердца (т.е. бессимптомные пациенты, положительная скintiграфия при отрицательной эхокардиографии) неизвестна.

12. Спорт:

а) «возвращение к игре» для пациентов с кардиомиопатиями низкого риска (и как определить низкий риск в отношении физических упражнений);

б) риск развития ВСС и рекомендации по физическим упражнениям у фенотипнегативных носителей генов;

в) роль физических упражнений в проявлении и прогрессировании заболевания;

г) нет крупных рандомизированных проспективных исследований с достаточным количеством участников, чтобы дать научно обоснованные рекомендации по оптимальному назначению физических упражнений без ущерба для безопасности.

13. Репродуктивные проблемы:

а) при некоторых кардиомиопатиях отсутствуют конкретные данные по исходам беременности;

б) отсутствуют рандомизированные исследования по применению антиаритмических препаратов, препаратов для лечения сердечной недостаточности и вмешательств во время беременности.

14. Некардиологические вмешательства: отсутствуют конкретные данные о рисках некардиологических вмешательств.

15. Управление сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов с кардиомиопатиями: отсутствуют данные о влиянии сопутствующих заболеваний на пенетрантность, тяжесть и исход кардиомиопатий.

16. «Что делать» и «чего не делать» согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по оказанию услуг многопрофильных кардиомиопатийных бригад		
Рекомендуется, чтобы все пациенты с кардиомиопатией и их родственники имели доступ к многопрофильным бригадам, имеющим опыт в области диагностики и лечения кардиомиопатий	I	C
Всем подросткам с кардиомиопатией рекомендуется своевременная и адекватная подготовка к переходу от педиатрической помощи к помощи взрослым, включая совместные консультации	I	C
Рекомендации по диагностической работе при кардиомиопатиях		
Всем пациентам с подозрением на кардиомиопатию или установленным заболеванием рекомендуется проходить систематическое обследование с использованием многопараметрического подхода, который включает клиническую оценку, анализ родословной, ЭКГ, холтеровское мониторирование, лабораторные исследования и мультимодальную визуализацию	I	C
Рекомендуется всем пациентам с подозрением на кардиомиопатию пройти оценку семейного анамнеза и создать генеалогическое древо из трех-четырёх поколений, чтобы помочь в диагностике, дать ключ к основной этиологии, определить характер наследования и выявить родственников из группы риска	I	C
Рекомендации по лабораторным исследованиям при диагностике кардиомиопатий		
Рутинные лабораторные исследования (первого уровня) рекомендуются всем пациентам с подозрением на кардиомиопатию или подтвержденным заболеванием для оценки его этиологии, тяжести, а также для выявления экстракардиальных проявлений и оценки вторичной органной дисфункции	I	C
Рекомендации по эхокардиографическому обследованию пациентов с кардиомиопатией		
Комплексная оценка размеров сердца, систолической функции ЛЖ и правого желудочка (общей и регионарной) и диастолической функции ЛЖ рекомендуется всем пациентам с кардиомиопатией при первоначальном обследовании и во время последующего наблюдения для мониторинга прогрессирования заболевания и помощи в стратификации риска и управлении им	I	B
Рекомендации по проведению МРТ сердца у больных кардиомиопатией		
МРТ с контрастированием рекомендуется пациентам с кардиомиопатией при первоначальном обследовании	I	B
Рекомендации по компьютерной томографии и ядерной визуализации.		
DPD/PYP/HMDP-сцинтиграфия с костным индикатором рекомендуется пациентам с подозрением на семейный транстиретиновый амилоидоз для уточнения диагноза	I	B

Рекомендации по генетическому консультированию и тестированию при кардиомиопатиях		
<i>Генетическое консультирование</i>		
Генетическое консультирование, проводимое соответствующим образом подготовленным медицинским работником, имеющим генетическое образование для принятия решений и оказания психосоциальной поддержки, рекомендуется семьям с наследственной кардиомиопатией или подозрением на нее, независимо от того, рассматривается ли возможность генетического тестирования	I	B
Рекомендуется, чтобы генетическое тестирование на кардиомиопатию проводилось с привлечением многопрофильной команды, в том числе специалистов в области методологии генетического тестирования, интерпретации вариантов последовательностей и технического применения генетического тестирования, обычно в специализированной кардиомиопатической службе или в сетевой модели с доступом к эквивалентной экспертизе	I	B
Генетическое консультирование до и после тестирования рекомендуется всем лицам, проходящим генетическое тестирование на кардиомиопатию	I	B
Если семья должна провести пренатальное диагностическое тестирование, рекомендуется проводить его на ранних стадиях беременности, чтобы можно было принять решение относительно продолжения или ведения беременности	I	C
<i>Индексные пациенты</i>		
Генетическое тестирование рекомендуется пациентам, отвечающим диагностическим критериям кардиомиопатии, в тех случаях, когда оно позволяет поставить диагноз, дать прогноз, выполнить терапевтическую стратификацию или репродуктивное ведение пациента или когда оно позволяет провести каскадную генетическую оценку их родственников, которые в противном случае были бы включены в долгосрочное наблюдение	I	B
Генетическое тестирование рекомендуется проводить тем, у кого посмертно была выявлена кардиомиопатия, чтобы облегчить лечение родственников	I	C
<i>Члены семьи</i>		
Рекомендуется предлагать каскадное генетическое тестирование с до- и послетестовым консультированием взрослым родственникам из группы риска, если у человека с кардиомиопатией в поздней стадии установлен точный генетический диагноз	I	B
Диагностическое генетическое тестирование не рекомендуется фенотипически отрицательным родственникам пациента с кардиомиопатией при отсутствии уверенности в наличии данного генетического диагноза (т. е. патогенный/возможно патогенный вариант) в семье	III	C
Рекомендации по трансплантации сердца у больных кардиомиопатией		
Ор톟опическая трансплантация сердца рекомендуется пациентам с кардиомиопатией, страдающим сердечной недостаточностью (класс III–IV по NYHA) или трудноизлечимой желудочковой аритмией, рефрактерной к медикаментозной/инвазивной терапии, и у которых нет абсолютных противопоказаний	I	C
Рекомендации по лечению фибрилляции и трепетания предсердий у пациентов с кардиомиопатией		
<i>Антикоагулянты</i>		
Пероральные антикоагулянты с целью снижения риска инсульта и тромбоэмболических осложнений рекомендуются всем пациентам с ГКМП или с сердечным амилоидозом и ФП или трепетанием предсердий (если нет противопоказаний)	I	B
Пероральные антикоагулянты для снижения риска инсульта и тромбоэмболических осложнений рекомендуются пациентам с дилатационной кардиомиопатией, недилатационной кардиомиопатией ЛЖ или аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией, а также с ФП или трепетанием предсердий с оценкой по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин	I	B

Контроль симптомов и сердечной недостаточности		
Катетерная абляция при ФП рекомендуется для контроля ритма после одного неудачного или непереносимого курса лечения антиритмическими препаратами I или III класса для улучшения симптомов рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП и кардиомиопатией	I	B
Катетерная абляция при ФП рекомендуется для устранения дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП и кардиомиопатией при высокой вероятности тахикардического компонента независимо от их симптоматического статуса	I	B
Сопутствующие заболевания и управление связанными с ними факторами риска		
Для уменьшения рисков и симптомов ФП рекомендуется модификация нездорового образа жизни и таргетная терапия сопутствующих состояний	I	B
Рекомендации по имплантируемому КД у пациентов с кардиомиопатией		
Общие рекомендации		
Имплантация КД рекомендуется только пациентам, у которых есть надежда на хорошую выживаемость >1 года. Рекомендуется, чтобы имплантация КД осуществлялась на основе совместного принятия решений, которые: – основаны на фактических данных; – учитывают индивидуальные предпочтения, убеждения, обстоятельства и ценности человека; – гарантирует, что человек понимает пользу, вред и возможные последствия различных вариантов лечения.	I	C
Перед имплантацией КД пациентам рекомендуется проконсультироваться о риске электрошоков, осложнениях при имплантации, а также о социальных, профессиональных и водительских последствиях использования устройства	I	C
Не рекомендуется устанавливать КД пациентам с непрекращающимися желудочковыми аритмиями до тех пор, пока они не будут взяты под контроль	III	C
Вторичная профилактика		
Имплантация КД рекомендуется: – пациентам с ГКМП, ДКМП и аритмогенными правожелудочковыми кардиомиопатиями, пережившим остановку сердца вследствие ЖТ или ФЖ или имеющим спонтанную устойчивую желудочковую аритмию, вызывающую синкопе или нарушение гемодинамики при отсутствии обратимых причин; – у пациентов с недилатационной кардиомиопатией ЛЖ и рестриктивной кардиомиопатией, которые пережили остановку сердца из-за ЖТ или ФЖ или у которых возникла спонтанная устойчивая желудочковая аритмия, вызывающая обмороки или гемодинамические нарушения при отсутствии обратимых причин	I	C
	I	B
Первичная профилактика		
Комплексная стратификация риска ВСС рекомендуется всем пациентам с кардиомиопатией, у которых ранее не было остановки сердца и/или стойкой желудочковой аритмии, при первоначальном обследовании и с интервалом в 1–2 года или при каждом изменении клинического статуса	I	C
Использование проверенных алгоритмов/оценок ВСС в качестве вспомогательного средства для совместного принятия решений при предложении имплантации КД, где это возможно, рекомендуется пациентам с ГКМП	I	B
Выбор имплантируемого КД		
Когда показана имплантация КД, рекомендуется выяснить, может ли пациент получить пользу от сердечной ресинхронизирующей терапии	I	A
Рекомендации по рутинному наблюдению пациентов с кардиомиопатией		
Всем клинически стабильным пациентам с кардиомиопатией рекомендуется проходить рутинное наблюдение с использованием мультипараметрического подхода, включающего ЭКГ и эхокардиографию, каждые 1–2 года	I	C

Клиническая оценка с помощью ЭКГ и мультимодальной визуализации рекомендуется пациентам с кардиомиопатией всякий раз, когда наблюдается существенное или ожидаемое изменение симптомов	I	C
Рекомендации по семейному скринингу и последующей оценке родственников		
После каскадного генетического тестирования рекомендуется клиническая оценка с использованием мультипараметрического подхода, включающего ЭКГ и визуализацию сердца, а также длительное наблюдение родственников первой степени родства, у которых имеется тот же вариант заболевания, что и у пробанда	I	B
После каскадного генетического тестирования рекомендуется, чтобы родственники первой степени родства без фенотипа, у которых нет того же варианта, вызывающего заболевание, что и пробанд, были исключены из дальнейшего наблюдения, но им рекомендуется пройти повторное обследование, если у них развиваются симптомы или когда появляются новые клинические проявления	I	C
Если у пробанда не выявлен патогенный/возможно патогенный вариант или не проводится генетическое тестирование, у родственников первой степени родства рекомендуется провести первоначальную клиническую оценку с использованием мультипараметрического подхода, включающего ЭКГ и визуализацию сердца	I	C
Рекомендации по психологической поддержке больных и членов их семей с кардиомиопатиями		
Рекомендуется, чтобы психологическая поддержка со стороны соответствующим образом подготовленного медицинского работника была предложена больным людям, которые пережили преждевременную ВСС члена семьи с кардиомиопатией	I	B
Всем лицам с наследственной кардиомиопатией, получающим имплантируемый КД, рекомендуется оказывать психологическую поддержку со стороны специалиста здравоохранения, имеющего соответствующую подготовку	I	B
Рекомендации по оценке обструкции выносящего тракта ЛЖ		
Для обнаружения обструкции выносящего тракта ЛЖ (ОВТЛЖ) всем пациентам с ГКМП при первоначальной оценке рекомендуется выполнить трансторакальную 2D- и доплеровскую эхокардиографию в покое и во время маневра Вальсальвы в положении сидя и полулежа, затем, если градиент не вызван, в положении стоя	I	B
Для выявления провоцируемой ОВТЛЖ и нагрузки, индуцированной митральной регургитацией, пациентам с симптоматикой ГКМ и пиковым мгновенным градиентом оттока ЛЖ в состоянии покоя или спровоцированным < 50 мм рт. ст. рекомендуется проводить 2D- и доплеровскую эхокардиографию во время нагрузки в положении стоя, сидя (если возможно) или полулежа на спине	I	B
Рекомендации по медикаментозному лечению ОВТЛЖ		
Невазодилатирующие бета-блокаторы, титрованные до максимально переносимой дозы, рекомендуются в качестве терапии первой линии для улучшения симптомов у пациентов с бессимптомной или осложненной ОВТЛЖ. Верапамил или дилтиазем, титрованные до максимально переносимой дозы, рекомендуются для улучшения симптомов при бессимптомной или осложненной ОВТЛЖ у лиц, которые имеют индивидуальную непереносимость бета-блокаторов или имеют противопоказания к их применению	I	B
Рекомендации по редукции межжелудочковой перегородки (РМЖП)		
Рекомендуется, чтобы РМЖП выполняли опытные операторы, работающие в составе междисциплинарной группы специалистов по управлению ГКМ	I	C
РМЖП для улучшения симптомов рекомендуется пациентам с градиентом ЛЖ в состоянии покоя или максимальным спровоцированным ОВТЛЖ < 50 мм рт. ст., которые относятся к функциональному классу III–IV по NYHA/Ross, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию	I	B

Септальная миектомия вместо этаноловой септальной абляции рекомендуется детям при наличии показаний к РМЖП, а также у взрослых пациентов с показаниями к РМЖП и другими поражениями, требующими хирургического вмешательства (например, аномалии митрального клапана)	I	C
Дополнительные рекомендации по профилактике ВСС у больных ГКМП		
<i>Вторичная профилактика</i>		
Имплантация КД рекомендуется пациентам, пережившим остановку сердца вследствие ЖТ или ФЖ, или пациентам, у которых возникла спонтанная устойчивая ЖТ с гемодинамическими нарушениями	I	B
<i>Первичная профилактика</i>		
Калькулятор ГКМ Risk-SCD рекомендуется в качестве метода оценки риска внезапной смерти через 5 лет у пациентов в возрасте > 16 лет для первичной профилактики	I	B
Валидированные модели прогнозирования риска, специфичные для детей (например, ГКМ Risk-Kids), рекомендуются в качестве метода оценки риска внезапной смерти через 5 лет у пациентов в возрасте < 16 лет для первичной профилактики	I	B
Рекомендуется, чтобы 5-летний риск внезапной сердечной смерти оценивался при первом осмотре и переоценивался каждые 1–2 года или при каждом изменении клинического статуса	I	B
Рекомендации по использованию имплантируемого КД у пациентов с ДКМП		
<i>Вторичная профилактика</i>		
Имплантация КД рекомендуется для снижения риска ВСС и смертности от всех причин у пациентов с ДКМП, переживших остановку сердца или выздоровевших от желудочковой аритмии, вызывающей гемодинамическую нестабильность	I	B
Рекомендации по мониторингу ЭКГ в состоянии покоя и амбулаторно у пациентов с НДКЛЖ		
Пациентам с НДКЛЖ рекомендуется проводить амбулаторный мониторинг ЭКГ ежегодно при изменении клинического статуса, чтобы помочь в ведении пациентов и стратификации риска	I	C
Рекомендации по использованию имплантируемого КД у пациентов с НДКЛЖ		
Имплантация КД рекомендуется для снижения риска ВСС и смертности от всех причин у пациентов с НДКЛЖ, переживших остановку сердца или выздоровевших от желудочковой аритмии, вызывающей гемодинамическую нестабильность	I	C
Рекомендации по мониторингу ЭКГ в состоянии покоя и амбулаторно у больных с аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АПЖКМ)		
Ежегодное амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется пациентам с АПЖКМ, чтобы помочь в лечении и стратификации риска	I	C
Рекомендации по антиаритмическому лечению больных АПЖКМ		
Терапия бета-блокаторами рекомендуется пациентам с АПЖКМ с желудочковой экстрасистолой, неустойчивой желудочковой тахикардией и желудочковой тахикардией	I	C
Рекомендации по профилактике ВСС у больных АПЖКМ		
<i>Вторичная профилактика</i>		
Имплантация КД рекомендуется для снижения риска ВСС и смертности от всех причин у пациентов с АПЖКМ, переживших остановку сердца или выздоровевших от желудочковой аритмии, вызывающей гемодинамическую нестабильность	I	A
Рекомендации по ведению больных с рестриктивной кардиомиопатией		
Рекомендуется использовать мультимодальную визуализацию для дифференциации рестриктивной кардиомиопатии от ГКМ или ДКМП с рестриктивной физиологией	I	C
Рекомендуется провести базовые сердечные и несердечные исследования для оценки поражения нервно-мышечной системы или других синдромальных нарушений	I	C

Катетеризация сердца рекомендуется всем детям с рестриктивной кардиомиопатией для измерения давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления при постановке диагноза и через каждые 6–12 мес. для оценки его изменений	I	B
Имплантация ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от других причин у пациентов с рестриктивной кардиомиопатией, переживших остановку сердца или выздоровевших от желудочковой аритмии, вызывающей гемодинамическую нестабильность	I	C
Рекомендации по упражнениям для пациентов с кардиомиопатией		
<i>Все кардиомиопатии</i>		
Регулярные физические упражнения низкой и умеренной интенсивности рекомендуются всем трудоспособным пациентам с кардиомиопатией	I	C
Индивидуальная оценка риска при назначении физических упражнений рекомендована всем пациентам с кардиомиопатией	I	C
<i>ГКМ</i>		
Высокоинтенсивные упражнения, включая соревновательные виды спорта, не рекомендуется лицам из группы высокого риска и лицам с ОВТЛЖ и со сложными желудочковыми аритмиями, вызванными физической нагрузкой	III	C
<i>АПЖКМ</i>		
Умеренные и высокоинтенсивные упражнения, включая соревновательный спорт, не рекомендуются лицам с АПЖКМ	III	B
<i>ДКМ и НДКЛЖ</i>		
Высокоинтенсивные физические нагрузки, в том числе соревновательные виды спорта, не рекомендуются лицам с симптомами, лицам с ФВ ЛЖ < 40 %, аритмиями, вызванными физической нагрузкой, или патогенными вариантами ламина А/С или трансмембранного белка 43	III	C
Рекомендации по репродуктивным исследованиям у больных кардиомиопатией		
Оценка риска и консультирование до беременности рекомендуются всем женщинам, использующим классификацию материнского риска ВОЗ	I	C
Консультирование по безопасной и эффективной контрацепции рекомендуется всем женщинам фертильного возраста и их партнерам	I	C
Консультирование по вопросам риска наследования заболеваний рекомендуется всем мужчинам и женщинам до зачатия	I	C
Естественные роды рекомендуются большинству женщин с кардиомиопатиями, за исключением случаев акушерских показаний к кесареву сечению, тяжелой недостаточности сердца (ФВ ЛЖ < 30 % или класс III–IV по NYHA) или тяжелой ОВТЛЖ, а также у женщин, рожаящих на пероральных антикоагулянтах	I	C
Рекомендуется тщательно проверить безопасность лекарств перед наступлением беременности и скорректировать их переносимость во время беременности	I	C
Терапевтическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином или антагонистами витамина К в зависимости от стадии беременности рекомендуется пациентам с ФП	I	C
Рекомендации по внесердечным хирургическим вмешательствам (ВХВ) у больных кардиомиопатией		
Периоперационный мониторинг ЭКГ рекомендуется всем пациентам с кардиомиопатией, перенесшим хирургическое вмешательство	I	C
У пациентов с кардиомиопатией и подозреваемой или известной сердечной недостаточностью, запланированной для ВХВ промежуточного или высокого риска, рекомендуется заново оценить функцию ЛЖ с помощью эхокардиографии (определить ОВТЛЖ у пациентов с ГКМП) и измерения уровня NT-proBNP/BNP, если только это не проводилось недавно	I	B
Пациентов с кардиомиопатией с генотипами высокого риска или сопутствующими факторами аритмических осложнений, сердечной недостаточности или тяжелой ОВТЛЖ рекомендуется направлять на дополнительные специализированные исследования в отделение кардиомиопатии перед проведением планового ВХВ	I	C

Пациентам в возрасте < 65 лет, имеющим родственника первой степени родства с кардиомиопатией, перед ВХВ рекомендуется проведение ЭКГ и трансторакальной эхокардиографии независимо от симптомов	I	C
Рекомендации по управлению факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с кардиомиопатией		
Выявление и коррекция факторов риска и сопутствующих заболеваний рекомендуется как неотъемлемая часть ведения пациентов с кардиомиопатией	I	C

Перевод с английского языка: д.м.н., проф.
Н.Г. Ложкиной (ФИЦ ФТМ), Е.А. Скрипченко
(НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). 2023 г.

Руководство ESC 2023 года по ведению пациентов с эндокардитом

Разработано рабочей группой по лечению эндокардита Европейского общества кардиологов (ESC). Одобрено Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) и Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM).

Authors/Task Force Members: Victoria Delgado (Chairperson) (Spain), Nina Ajmone Marsan (Task Force Co-ordinator) (Netherlands), Suzanne de Waha (Task Force Co-ordinator) (Germany), Nikolaos Bonaros (Austria), Margarita Brida (Croatia), Haran Burri (Switzerland), Stefano Caselli (Switzerland), Torsten Doenst (Germany), Stephane Ederhy (France), Paola Anna Erba (Italy), Dan Foldager (Denmark), Emil L. Fosbøl (Denmark), Jan Kovac (United Kingdom), Carlos A. Mestres (South Africa), Owen I. Miller (United Kingdom), Jose M. Miro (Spain), Michal Pazdernik (Czech Republic), Maria Nazarena Pizzi (Spain), Eduard Quintana (Spain), Trine Bernholdt Rasmussen (Denmark), Arsen D. Ristić (Serbia), Josep Rodés-Cabau (Canada), Alessandro Sionis (Spain), Liesl Joanna Zühlke (South Africa), Michael A. Borger (Chairperson) (Germany), and ESC Scientific Document Group

Полный текст руководства опубликован: *European Heart Journal*, 2023; 00: 1–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193

15. Ключевые положения

Профилактика

• Группы населения с высоким риском развития инфекционного эндокардита (ИЭ) включают пациентов с предшествующим ИЭ, пациентов с хирургическим или транскатетерным протезированием клапанов или после восстановления сердечного клапана, а также пациентов с нелеченным ВПС, исправленным хирургическим путём.

• Профилактика ИЭ состоит из гигиенических мероприятий (включая гигиену полости рта) для всех лиц и антибиотикопрофилактики для пациентов с высоким риском ИЭ, проходящих стоматологические процедуры.

Команда по лечению эндокардита

• Вопросы диагностики и ведения пациентов с ИЭ следует обсуждать с командой специалистов по лечению эндокардита, в которую входят медицинские работники, обладающие опытом диагностики и лечения ИЭ и его осложнений.

• Неосложненный ИЭ можно лечить в специализированном центре, который поддерживает раннюю и регулярную связь с эндокардитологической бригадой кардиологического центра.

• Пациенты с осложненным ИЭ нуждаются в лечении в кардиологическом центре, который должен предлагать широкий спектр вспомогательной специализированной

поддержки, включая услуги кардиохирурга на месте.

Диагностика

• Диагностика ИЭ базируется на основных критериях, к которым относятся положительные посевы крови, клапанные и периваскулярные/перипротезные анатомические и метаболические поражения, выявленные при визуализации, и на обновленных второстепенных критериях, которые включают частую эмболическую диссеминацию сосудов, а также бессимптомные поражения, обнаруживаемые только при визуализации.

• Разработаны четкие диагностические алгоритмы для выявления эндокардита нативного клапана (ЭНК), эндокардита протеза клапана (ЭПК) и правостороннего ИЭ.

Противомикробная терапия: принципы и методы

• Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов противомикробными препаратами. Хирургия вносит вклад в удаление инфицированного материала и в осушение абсцессов.

• Лечение антибиотиками при ЭПК должно продолжаться дольше (≥ 6 недель), чем при ЭНК (2–6 недель).

• В обоих случаях, при ЭНК и ЭПК, продолжительность лечения определяется

исходя из эффективности первого дня антибиотикотерапии (отрицательный посев крови в случае исходно положительного), а не в день операции.

- Начальный выбор эмпирического лечения зависит от того, получал ли пациент антибиотики ранее, является ли ИЭ ЭНК или ЭПК (и если так, когда выполнялась операция (ранний или поздний ЭПК)), от места инфекции (внебольничная, нозокомиальная или ненозокомиальная, связанная с системой здравоохранения), и от знания местной эпидемиологической ситуации.

- Лечение ИЭ антибиотиками состоит из двух этапов. Первый этап состоит из двух недель внутривенного лечения в стационаре. На этом начальном этапе при наличии показаний следует провести операцию на сердце, удалить инфицированные инородные тела и дренировать как сердечные, так и внесердечные абсцессы. На втором этапе у отдельных пациентов лечение антибиотиками может быть завершено в рамках амбулаторной программы парентерального или перорального приема антибиотиков продолжительностью до 6 недель.

- Аминогликозиды не рекомендуются при стафилококковых ЭНК, поскольку не продемонстрирована их клиническая польза. При ИЭ, вызванном другими микроорганизмами, при котором показаны аминогликозиды, их следует назначать в однократной суточной дозе для снижения нефротоксичности.

- Рифампицин следует применять только при наличии инородных тел, например ЭПК, после 3–5 дней эффективной антибиотикотерапии.

- Когда показан даптомицин, его необходимо назначать в высоких дозах (10 мг/кг в 1 прием) в сочетании со вторым антибиотиком (бета-лактамами или фосфомицином у пациентов с аллергией на бета-лактамы), чтобы повысить активность и избежать развития резистентности.

- Амбулаторную парентеральную антибиотикотерапию можно начинать только в том случае, если чреспищеводная эхокардиография показывает отсутствие местного прогрессирования и осложнений (например, тяжелой клапанной дисфункции).

- В рамках амбулаторной парентеральной антибиотикотерапии пациенты, по возможности, продолжают получать те же антибиотики, которые вводились в острую фазу.

Показания к хирургическому вмешательству и лечению основных осложнений инфекционного эндокардита

- Существует три основные причины для хирургического вмешательства при остром ИЭ:

СН, неконтролируемая инфекция и предотвращение септической эмболизации.

- В то время как хирургическое вмешательство во время острой фазы ИЭ обычно проводится в срочном порядке (т.е. пациенту выполняют операцию в течение 3–5 дней), в некоторых случаях требуется экстренное (в течение 24 часов) хирургическое вмешательство, независимо от продолжительности предоперационного лечения антибиотиками.

Прочие осложнения инфекционного эндокардита

- Инсульт может быть первым проявляющимся симптомом у пациентов с ИЭ. Необъяснимая лихорадка, сопровождающая инсульт, у пациента с факторами риска развития ИЭ должна вызывать подозрение на ИЭ.

- У пациентов, перенесших операцию по поводу ИЭ с полной атриовентрикулярной блокадой и другими факторами риска, следует рассмотреть возможность имплантации эпикардального кардиостимулятора.

- Магнитно-резонансная томография или позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография показаны пациентам с подозрением на спондилит и остеомиелит позвонков, осложняющий ИЭ.

Принципы и методы хирургического лечения

- Показания к проведению инвазивной коронарографии или компьютерной томографии перед операцией по поводу ИЭ должны основываться на наличии сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ИЭ аортального клапана.

- Хирургическое вмешательство не следует откладывать у пациентов с негеморрагическим инсультом и четкими показаниями к хирургическому вмешательству. Пациентам со значительным предоперационным геморрагическим инсультом, как правило, рекомендуется отсрочка оперативного лечения (≥ 4 недель).

- Решение об отказе от хирургического вмешательства по показаниям должно приниматься в присутствии команды специалистов по лечению с эндокардитом.

Исходы после выписки — наблюдение и долгосрочный прогноз

- Рецидив — это повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом, который свидетельствует о безуспешности лечения и требует поиска стойкого очага инфекции и оценки возможности хирургического лечения.

- Повторное заражение (реинфекция) — это инфекция, вызванная другим микроорганизмом, обычно более чем через 6 месяцев после первоначального эпизода.

- После завершения лечения антибиотиками следует провести посев крови.

- Пациенты, выписанные после первого эпизода ИЭ, должны оставаться под пристальным наблюдением на предмет потенциальных долгосрочных осложнений.

Ведение пациента в особых ситуациях

- Антибиотикопрофилактика для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, связанных с имплантированными сердечными электронными устройствами (ИСЭУ), перед стоматологическими и другими некардиальными вмешательствами не оправдана.

- Однократный положительный посев крови при отсутствии других клинических признаков инфекции не должен приводить к удалению ИСЭУ. Полное удаление ИСЭУ рекомендуется всем пациентам с подтвержденной инфекцией электрода(ов).

- Никакая часть удаленной системы не должна быть повторно имплантирована, показания к повторной имплантации ИСЭУ всегда следует пересматривать. Пациентам, зависимым от кардиостимулятора, может быть введен электрод активной фиксации и подключен к внешнему кардиостимулятору на срок до 6 недель.

- Хирургическое лечение правостороннего ИЭ показано пациентам с персистирующей бактериемией, дисфункцией правого желудочка, рецидивирующей септической тромбоэмболией легочной артерии и нарушением дыхания, а также поражением левосторонних структур.

- Многопрофильная помощь пациентам с ВПС с ИЭ от постановки диагноза до лечения должна предоставляться в специализированных центрах лечения ВПС, имеющих опыт в области визуализации сердца при ВПС, хирургии ВПС и интенсивной терапии.

Ориентированный на пациента уход и совместное принятие решений при ИЭ

- Совместное с пациентами с ИЭ принятие решений позволяет интегрировать предпочтения, ценности и приоритеты пациентов для принятия правильного решения о лечении.

- Для пациентов с ИЭ, не имеющих поддержки или серьезно подверженных влиянию социальных факторов, следует совместно разработать план восстановления, с выделением информации о риске рецидива и о профилактических мерах.

Половые различия

- Женщины представляют лишь треть случаев пациентов с ИЭ.

16. Пробелы в доказательствах

- Большинство рекомендаций с уровнем доказательности В основаны на наблюдательных исследованиях, а не на отдельных РКИ или метаанализах, полученных в результате РКИ.

Профилактика

- В группах среднего или неизвестного риска нет данных, позволяющих рекомендовать антибиотикопрофилактику.

- В настоящее время нет данных, подтверждающих применение антибиотикопрофилактики после имплантации устройства для окклюзии придатка левого предсердия.

Диагностика

- Требуется больше данных о точности диагностики культурнегативного ИЭ с использованием методов молекулярной биологии или определения бесклеточной ДНК бактерий/грибков в образцах крови.

- Отсутствует стандартная методология оценки размера вегетаций.

- Необходимы дополнительные данные о диагностических показателях внутрисердечной эхокардиографии при ЭПК.

- Необходимо установить роль ПЭТ КТ с ¹⁸F-ФДГ при ЭНК.

- Обычное использование визуализирующих тестов для выявления наличия эмболических осложнений, особенно визуализации головного мозга, хорошо себя не зарекомендовало.

- При грибковом эндокардите роль молекулярных и биохимических показателей для установления диагноза изучена недостаточно хорошо.

Противомикробная терапия — принципы и методы

- Необходимы клинические испытания для оценки эффективности и безопасности рекомендуемых схем противомикробного лечения и новых комбинаций препаратов или противомикробных средств. Многие рекомендации получены в результате клинических испытаний бактериемии, а не ИЭ.

- Следует изучить эффективность лечения антибиотиками пациентов с пенициллин-резистентными оральными стрептококками.

- Необходимы рандомизированные данные для определения наилучшей медицинской стратегии при стафилококковом ИЭ.

- Эффективность лечения антибиотиками пациентов с высоким уровнем аминогликозидной устойчивости *E. faecalis* ИЭ и гиперчувствительностью к бета-лактамам требует дальнейших исследований.

• Эффективность методов лечения устойчивого к ванкомицину энтерококкового ИЭ требует дальнейших исследований.

• Необходимы рандомизированные сравнительные исследования различных антибиотиков для лучшей оценки эффективности и токсичности (например, для аминогликозидов).

• Продолжительность лечения антибиотиками установлена эмпирически, рандомизированных данных не опубликовано.

• Эффективность комбинированной противогрибковой терапии не изучалась.

• Эмпирические комбинированные схемы приема, не содержащие аминогликозидов, широко не изучались.

• Необходимо больше данных о применении перорального лечения в крупных исследованиях.

Показания к хирургическому вмешательству и лечению основных осложнений ИЭ

• Показания к хирургическому лечению у пациентов с ИЭ основываются главным образом на экспертном мнении, базирующемся на наблюдательных исследованиях.

• РКИ необходимы для определения показаний и сроков хирургического вмешательства у пациентов с:

- повышенным хирургическим риском;
- большими вегетациями, но без других показаний к хирургическому вмешательству;
- церебральной эмболией или кровотечением;
- неуправляемой инфекцией.

• Требуются дополнительные данные о необходимости и сроках проведения коронарографии перед операцией по лечению эндокардита.

• Отсутствует информация о сроках и последовательности вмешательств у пациентов с множественными источниками сепсиса.

• Необходимы дополнительные данные об эффективности и безопасности удаления вегетаций в правосторонних ИЭ.

Прочие осложнения инфекционного эндокардита

• Существует ограниченная информация о безопасности и эффективности механической тромбэктомии при эмболическом инсульте, связанном с ИЭ.

• Нет проспективных данных о сроках и безопасности спленэктомии при абсцессе селезенки как осложнения ИЭ в связи с хирургическим лечением клапана.

Принципы и методы хирургического лечения

• Существует значительная потребность в шкале оценки, позволяющей предсказать

бесполезность хирургического лечения у пациентов очень высокой группы риска.

• Отсутствуют данные о наиболее подходящем режиме антикоагулянтной терапии у пациентов с ЭПК, осложненным геморрагическим инсультом.

Исходы после выписки — наблюдение и долгосрочный прогноз

• Для оценки эффективности реабилитации, включая оптимальные сроки, продолжительность, методы и этапы, необходимы клинические испытания.

• Необходимы данные о результатах, сообщаемых пациентами в ходе краткосрочного и долгосрочного наблюдения.

Ведение пациента в особых ситуациях

• Необходимы дополнительные данные о частоте, характеристиках и исходах ИЭ у пациентов, имеющих транскатетерные вмешательства на клапанах или окклюдеры придатков левого предсердия.

• Существует нерешенный клинический вопрос об эффективности и безопасности хирургического лечения ИЭ у пациентов, ранее имевших транскатетерные вмешательства на клапанах.

• Необходимы рандомизированные данные о сроках повторной имплантации ИСЭУ после его удаления ввиду инфицирования.

• Отсутствуют данные о том, следует ли регулярно удалять ИСЭУ у пациентов с левосторонним ИЭ.

• Требуются рандомизированные данные об операции при правостороннем ИЭ.

Ориентированный на пациента уход и совместное принятие решений при инфекционном эндокардите

• Поскольку нет специфичных данных о заболевании, необходимы сведения об уходе, ориентированном на пациента, и совместном принятии решений при ИЭ.

• Отсутствуют данные о том, как ориентированный на пациента уход и совместное принятие решений могут улучшить результаты психически и социально уязвимых больных.

• Для реализации эффективных стратегий необходимы данные о влиянии ухода, ориентированного на пациента, и о совместном принятии решений.

Половые различия

• Необходимы дополнительные данные, почему у женщин ИЭ наблюдается реже, а исходы хуже.

• Необходимо определить и устранить причины более низкого числа обращений к хирургам женщин с ИЭ по сравнению с мужчинами.

17. «Что делать» и «чего не делать» согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по антибиотикопрофилактике у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проходящих стоматологические процедуры, с повышенным риском развития ИЭ		
Антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам с ИЭ в анамнезе	I	B
Общие профилактические меры рекомендуются лицам с высоким и промежуточным риском развития ИЭ	I	C
Антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам с имплантированными протезами клапанов и с любым материалом, используемым для хирургического восстановления клапанов сердца	I	C
Антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам с транскатетерно имплантированными протезами аортального клапана и клапана легочной артерии	I	C
Антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам с нелеченным цианотичным ВПС, а также имевшим хирургическое вмешательство или транскатетерные процедуры с использованием послеоперационных паллиативных шунтов, кондуитов или других протезов. После хирургического вмешательства, при отсутствии остаточных дефектов или протезов клапанов, антибиотикопрофилактика рекомендуется только в течение первых 6 месяцев после процедуры	I	C
Антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам с желудочковыми вспомогательными устройствами	I	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется другим пациентам с низким риском развития ИЭ	III	C
Рекомендации по профилактике ИЭ у пациентов группы высокого риска		
Антибиотикопрофилактика рекомендуется при удалении зубов, операциях на полости рта и процедурах, требующих манипуляций в десенной или периапикальной области зуба	I	B
Рекомендации по профилактике ИЭ при кардиологических процедурах		
Предоперационный скрининг на носительство <i>S. aureus</i> рекомендуется проводить перед селективной хирургией сердца или транскатетерной имплантацией клапана для лечения носителей	I	A
Периоперационная антибиотикопрофилактика рекомендуется перед имплантацией ИСЭУ	I	A
Рекомендуются максимальные меры асептики перед процедурой в месте имплантации для предотвращения инфицирования ИСЭУ	I	B
Перипроцедурная антибиотикопрофилактика рекомендуется пациентам, перенесшим хирургическую или транскатетерную имплантацию протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала	I	B
Стандартные хирургические асептические меры рекомендуются во время введения катетеров и манипуляций с ними в лабораторных условиях	I	C
Не рекомендуется систематическая деколонизация кожи или носа без скрининга на носительство <i>S. aureus</i>	III	C
Рекомендации для команды по лечению ИЭ		
Диагностику и ведение пациентов с осложненным ИЭ рекомендуется проводить на ранней стадии в кардиологическом центре с немедленным хирургическим вмешательством и «эндокардитологической командой» для лучших результатов	I	B
Для улучшения результатов лечения пациентам с неосложненным ИЭ, находящимся в лечебно-диагностическом центре, рекомендуется раннее и регулярное общение между местной эндокардитологической командой и эндокардитологической командой кардиологического центра	I	B
Рекомендации относительно роли эхокардиографии при ИЭ		
A. Диагностика		
Трансторакальная эхокардиография – первый визуализирующий метод, который следует применять при подозрении на ИЭ	I	B

Чреспищеводная эхокардиография рекомендуется всем пациентам с клиническим подозрением на ИЭ и отрицательными или недиагностированными результатами трансторакальной эхокардиографии	I	B
Чреспищеводная эхокардиография рекомендуется пациентам с клиническим подозрением на ИЭ, при наличии протеза сердечного клапана или внутрисердечного устройства	I	B
Если результаты первого исследования отрицательны или неубедительны, а диагноз ИЭ остается высоковероятным, рекомендуется повторить трансторакальную эхокардиографию и/или чреспищеводную эхокардиографию в течение 5–7 дней	I	C
При качественном трансторакальном эхокардиографическом исследовании и однозначных результатах эхокардиографии чреспищеводная эхокардиография рекомендуется пациентам с подозрением на ИЭ (даже при положительном результате трансторакальной эхокардиографии) за исключением изолированного ИЭ нативного правостороннего клапана	I	C
Б. Последующее наблюдение на фоне медикаментозной терапии		
Повторная трансторакальная и/или чреспищеводная эхокардиография рекомендуется, как только предполагается новое осложнение ИЭ (новые шумы, эмболия, сохраняющаяся лихорадка и бактериемия, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
Чреспищеводная эхокардиография рекомендуется при стабильном состоянии пациента перед переходом с внутривенной терапии на пероральную антибиотикотерапию	I	B
В. Интраоперационная эхокардиография		
Интраоперационная эхокардиография рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих хирургического вмешательства	I	C
Г. После окончания терапии		
Трансторакальная эхокардиография и/или чреспищеводная эхокардиография рекомендуются по завершении антибиотикотерапии для оценки морфологии и функции сердца и клапанов у пациентов с ИЭ, которые не подвергались операции на клапанах сердца	I	C
Рекомендации относительно роли компьютерной томографии, ядерной визуализации и магнитного резонанса при инфекционном эндокардите		
Компьютерная томография-ангиография сердца рекомендуется пациентам с возможным эндокардитом нативного клапана для выявления поражений клапанов и подтверждения диагноза ИЭ	I	B
При возможном ЭПК для выявления поражений клапанов и подтверждения диагноза ИЭ рекомендуются ПЭТ КТ с ^{18}F -ФДГ и компьютерная томография-ангиография сердца	I	B
При ЭНК и ЭПК для диагностики параваскулярных или перипротезных осложнений, если эхокардиография не дает результатов, рекомендуется компьютерная томография-ангиография сердца	I	B
Пациентам с симптомами ЭНК и ЭПК для выявления периферических поражений или добавления второстепенных диагностических критериев рекомендуется визуализация головного мозга и всего тела (компьютерная томография, ПЭТ КТ с ^{18}F -ФДГ и/или МРТ)	I	B
Рекомендации по антибиотикотерапии инфекционного эндокардита, вызванного пероральными стрептококками и группой <i>Streptococcus gallolyticus</i>		
Чувствительные к пенициллину пероральные стрептококки и <i>Streptococcus gallolyticus</i>		
Стандартное лечение: продолжительность 4 недели при ЭНК или 6 недель при ЭПК		

Пациентам с ИЭ, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallolyticus</i> , рекомендуется принимать пенициллин G, амоксициллин или цефтриаксон в течение 4 (при ЭНК) или 6 недель (при ЭПК), используя следующие дозы:		I	B	
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых				
Пенициллин G	12–18 млн ед/сут внутривенно либо в 4–6 приемов, либо непрерывно			
Амоксициллин	100–200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов			
Цефтриаксон	2 г/сут внутривенно в 1 прием			
Дозировка и способ применения антибиотика для детей				
Пенициллин G	200 000 ед/кг/сут внутривенно в 4–6 отдельных приемов			
Амоксициллин	100–200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов			
Цефтриаксон	100 мг/кг/сут внутривенно в 1 прием			
Стандартное лечение: продолжительность 2 недели (не применимо к ЭПК)				
2-недельный курс лечения пенициллином G, амоксициллином, цефтриаксоном в сочетании с гентамицином рекомендуется только для лечения неосложненного ЭНК, вызванного пероральными стрептококками и <i>S. gallolyticus</i> у пациентов с нормальной функцией почек с использованием следующих доз:		I	B	
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых				
Пенициллин G	12–18 млн ед/сут внутривенно либо в 4–6 приемов, либо непрерывно			
Амоксициллин	100–200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов			
Цефтриаксон	2 г/сут внутривенно в 1 прием			
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием			
Дозировка и способ применения антибиотика для детей				
Пенициллин G	12–18 млн ед/сут внутривенно либо в 4–6 приемов, либо непрерывно			
Амоксициллин	100–200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов			
Цефтриаксон	100 мг/кг внутривенно в 1 прием			
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием или разделенная на 3 приема			
Аллергия на бета-лактамы			I	C
Пациентам с аллергией на бета-лактамы и с ИЭ, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallolyticus</i> , рекомендуется принимать ванкомицин в течение 4 недель при ЭНК или в течение 6 недель при ЭПК в следующих дозах:				
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых				
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема			
Дозировка и способ применения антибиотика для детей				
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 или 3 приема			
Пероральные стрептококки и группа <i>Streptococcus gallolyticus</i> чувствительные, подверженные повышенному воздействию или устойчивые к пенициллину				

Пациентам с ЭНК, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallo-lyticus</i> , рекомендуется принимать пенициллин G, амоксициллин или цефтриаксон в течение 4 недель в комбинации с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Пенициллин G	24 млн ед/сут внутривенно за 4–6 приемов или непрерывно		
Амоксициллин	2 г/сут внутривенно в 6 приемов		
Цефтриаксон	2 г/сут внутривенно в 1 прием		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Пациентам с ЭПК, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallo-lyticus</i> , рекомендуется принимать пенициллин G, амоксициллин или цефтриаксон в течение 6 недель в сочетании с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Пенициллин G	24 млн ед/сут внутривенно за 4–6 приемов или непрерывно		
Амоксициллин	2 г/сут внутривенно в 6 приемов		
Цефтриаксон	2 г/сут внутривенно в 1 прием		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Аллергия на бета-лактамы			
Пациентам с ЭНК, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallo-lyticus</i> , имеющим аллергию на бета-лактамы, рекомендуется принимать ванкомицин в течение 4 недель в следующих дозах:		I	C
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема	I	C
Пациентам с ЭПК, вызванным пероральными стрептококками и <i>S. gallo-lyticus</i> , имеющим аллергию на бета-лактамы, рекомендуется принимать ванкомицин в течение 6 недель в сочетании с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:			
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Рекомендации по антибиотикотерапии инфекционного эндокардита, вызванного <i>Staphylococcus</i> spp.			
ИЭ, вызванный чувствительными к метициллину стафилококками			
Пациентам с ЭНК, вызванным чувствительными к метициллину стафилококками, рекомендуется назначать (флу)клоксациллин или цефазолин в течение 4–6 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
(Флу)клоксациллин	12 г/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
(Флу)клоксациллин	200–300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема		

Пациентам с ЭПК, вызванным чувствительными к метициллину стафилококками, рекомендуется назначать (флу)клоксациллин или цефазолин с рифампицином в течение не менее 6 недель и гентамицин в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B		
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых					
(Флу)клоксациллин	12 г/сут внутривенно в 4–6 приемов				
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Рифампицин	900 мг/сут внутривенно или перорально в 3 приема равными дозами				
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема				
Дозировка и способ применения антибиотика для детей					
(Флу)клоксациллин	200–300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами				
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Рифампицин	20 мг/кг/сут внутривенно или перорально в 3 приема равными дозами				
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема				
Аллергия на бета-лактамы					
Пациентам с ЭНК, вызванным чувствительными к метициллину стафилококками, имеющим аллергию на пенициллин, рекомендуется применять цефазолин в течение 4–6 недель в следующих дозах:		I	B		
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых					
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Дозировка и способ применения антибиотика для детей					
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Пациентам с ЭПК, вызванным чувствительными к метициллину стафилококками, имеющим аллергию на пенициллин, рекомендуется применять цефазолин в сочетании с рифампицином в течение не менее 6 недель и с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B		
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых					
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Рифампицин	900 мг/сут внутривенно или перорально в 3 приема равными дозами				
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема				
Дозировка и способ применения антибиотика для детей					
Цефазолин	6 г/сут внутривенно в 3 приема				
Рифампицин	20 мг/кг/сут внутривенно или перорально в 3 приема равными дозами				
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема				
ИЭ, вызванный метициллин-резистентными стафилококками					
Пациентам с ЭНК, вызванным метициллин-резистентными стафилококками, рекомендуется назначать ванкомицин в течение 4–6 недель в следующих дозах:				I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых					
Ванкомицин	30–60 мг/кг/сут внутривенно в 2–3 приема				
Дозировка и способ применения антибиотика для детей					
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2–3 приема равными дозами				

Пациентам с ЭПК, вызванным метициллин-резистентными стафилококками, рекомендуется принимать ванкомицин с рифампицином в течение не менее 6 недель и гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Ванкомицин	30–60 мг/кг/сут внутривенно в 2–3 приема		
Рифампицин	900–1200 мг/сут внутривенно или перорально в 2 или 3 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2–3 приема равными дозами		
Рифампицин	20 мг/кг/сут внутривенно или перорально в 2 или 3 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 (предпочтительно) или 2 приема		
Рекомендации по антибиотикотерапии ИЭ, вызванного <i>Enterococcus</i> spp.			
Штаммы, чувствительные к бета-лактаму и гентамицину			
Пациентам с ЭНК, вызванным <i>Enterococcus</i> spp., не имеющим высокий уровень аминогликозидной устойчивости (не-ВУАУ) рекомендуется комбинация ампициллина или амоксициллина с цефтриаксоном в течение 6 недель или с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Амоксициллин	200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Ампициллин	12 г/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Цефтриаксон	4 г/сут внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ампициллин	300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Цефтриаксон	100 мг/кг внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема равными дозами		
Пациентам с ЭПК и с осложненным ЭНК или симптомами, вызванными не-ВУАУ <i>Enterococcus</i> spp., продолжающимися более 3 месяцев, рекомендуется комбинация ампициллина или амоксициллина с цефтриаксоном в течение 6 недель или с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Амоксициллин	200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Ампициллин	12 г/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Цефтриаксон	4 г/сут внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ампициллин	300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Амоксициллин	100 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема		
Цефтриаксон	100 мг/кг внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема равными дозами		
ВУАУ			

Пациентам с ЭНК или ЭПК, вызванными ВУАУ <i>Enterococcus</i> spp., рекомендуется комбинация ампициллина или амоксициллина и цефтриаксона в течение 6 недель в следующих дозах:		I	B
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Ампициллин	12 г/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Амоксициллин	200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Цефтриаксон	4 г/сут внутривенно или внутримышечно в 2 приема		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ампициллин	300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Амоксициллин	100–200 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов		
Цефтриаксон	100 мг/кг внутривенно или внутримышечно в 2 приема		
Энтерококк, устойчивый к бета-лактамам (<i>E. faecium</i>)			
Пациентам с ИЭ, вызванным бета-лактама-резистентным <i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i>), рекомендуется принимать ванкомицин в течение 6 недель в сочетании с гентамицином в течение 2 недель в следующих дозах:		I	C
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут внутривенно в 2–3 приема равными дозами		
Гентамицин	3 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Устойчивые к ванкомицину <i>Enterococcus</i> spp.			
Пациентам с ИЭ, вызванным ванкомицин-резистентным энтерококком, рекомендуется назначать даптомицин в сочетании с бета-лактамами (ампициллин, эртапенем, или цефтаролин) или фосфомицином в следующих дозах:		I	C
Дозировка и способ применения антибиотика для взрослых			
Даптомицин	10–12 мг/кг/сут внутривенно в 1 прием		
Ампициллин	300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Фосфомицин	12 г/сут внутривенно в 4 приема		
Цефтаролин	1800 мг/сут внутривенно в 3 приема		
Эртапенем	2 г/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием		
Дозировка и способ применения антибиотика для детей			
Даптомицин	10–12 мг/кг/сут внутривенно в 1 прием (age-adjusted)		
Ампициллин	300 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов равными дозами		
Фосфомицин	2–3 г/сут внутривенно в 1 прием		
Цефтаролин	24–36 мг/кг/сут в 3 приема		
Эртапенем	1 г/сут внутривенно или внутримышечно в 1 прием (для детей младше 12 лет – 15 мг/кг/доза [максимум 500 мг] два раза в день)		
Рекомендации по амбулаторному лечению ИЭ антибиотиками			

Амбулаторное парентеральное лечение антибиотиками не рекомендуется пациентам с ИЭ, вызванным трудно поддающимися лечению микроорганизмами, циррозом печени (В или С по классификации Чайлд-Пью), тяжелыми эмболиями ЦНС, нелеченными большими экстракардиальными абсцессами, осложнениями на клапанах сердца или другими тяжелыми состояниями, требующими хирургического вмешательства, тяжелыми послеоперационными осложнениями, и пациентам с ИЭ, вызванным употреблением инъекционных наркотиков	III	C
Рекомендации по основным показаниям к хирургическому вмешательству при ИЭ (эндокардит нативного клапана и эндокардит протеза клапана)		
(i) Сердечная недостаточность		
Экстренное хирургическое вмешательство рекомендуется при аортальном или митральном ЭНК или ЭПК с тяжелой острой регургитацией, обструкцией или свищем, вызывающими рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	I	B
Срочное хирургическое вмешательство рекомендуется при аортальном или митральном ЭНК или ЭПК с тяжелой острой регургитацией или обструкцией, вызывающими симптомы СН или эхокардиографические признаки нарушения гемодинамики	I	B
(ii) Неуправляемая инфекция		
Срочное хирургическое вмешательство рекомендуется при локальной неуправляемой инфекции (абсцесс, ложная аневризма, свищ, увеличивающаяся вегетация, расхождение протеза, новая атриовентрикулярная блокада)	I	B
Срочное или несрочное хирургическое вмешательство рекомендуется при ИЭ, вызванном грибами или мультирезистентными организмами, в зависимости от гемодинамического состояния пациента	I	C
(iii) Профилактика эмболии		
Срочное хирургическое вмешательство рекомендуется при аортальном или митральном ЭНК или ЭПК с сохраняющимися вегетациями ≥ 10 мм после одного или нескольких эпизодов эмболии, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию	I	B
Срочное хирургическое вмешательство рекомендуется при ИЭ с вегетациями ≥ 10 мм и другими показаниями к хирургическому вмешательству	I	C
Рекомендации по лечению неврологических осложнений ИЭ		
Компьютерная томография головного мозга или магнитно-резонансная ангиография рекомендуются пациентам с ИЭ и подозрением на инфекционные аневризмы головного мозга	I	B
Нейрохирургия или эндоваскулярная терапия рекомендуются при больших аневризмах, которые продолжают расти, несмотря на оптимальную антибиотикотерапию, а также при разрывах внутричерепных инфекционных аневризм головного мозга	I	C
Тромболитическая терапия не рекомендуется при эмболическом инсульте, вызванном ИЭ	III	C
Рекомендации для пациентов с проявлениями ИЭ со стороны опорно-двигательного аппарата		
МРТ или ПЭТ КТ рекомендуется проводить пациентам с подозрением на спондилит и остеомиелит позвонков, осложняющий ИЭ	I	C
Трансторакальная и/или чреспищеводная эхокардиография рекомендуется для исключения ИЭ у пациентов со спондилитом и/или септическим артритом при положительных посевах крови на типичные микроорганизмы ИЭ.	I	C
Рекомендации по предоперационной оценке анатомии коронарных артерий у пациентов, нуждающихся в хирургическом вмешательстве при ИЭ		
Гемодинамически стабильным пациентам с вегетациями аортального клапана, которым требуется кардиохирургическое вмешательство и которые имеют высокий риск развития ИБС, рекомендуется мультиспиральная коронарная компьютерная томография-ангиография высокого разрешения	I	B

Инвазивная коронарография рекомендуется пациентам, нуждающимся в операции на сердце, с высоким риском развития ИБС, при отсутствии вегетаций аортального клапана	I	C
Показания и сроки кардиохирургического вмешательства после неврологических осложнений при активном ИЭ		
После транзиторной ишемической атаки при наличии показаний рекомендуется безотлагательно провести операцию на сердце	I	B
После инсульта хирургическое вмешательство рекомендуется без каких-либо задержек при наличии СН, неуправляемой инфекции, абсцесса или стойкого высокого риска эмболии, при условии отсутствия комы и исключения кровоизлияния в мозг с помощью КТ или МРТ черепа	I	B
Рекомендации по наблюдению после выписки		
Во время последующего наблюдения рекомендуется информировать пациентов о риске рецидива и профилактических мерах с акцентом на здоровье зубов и на основе индивидуального профиля риска	I	C
Рекомендуется лечение зависимости у пациентов с ИЭ, вызванным употреблением инъекционных наркотиков	I	C
Рекомендации по лечению ЭПК		
При раннем ЭПК (в течение 6 месяцев после операции на клапане) рекомендуется хирургическое вмешательство с установкой нового клапана и полной санацией	I	C
Рекомендации по лечению ИЭ, связанного с ИСЭУ		
При имплантации ИСЭУ рекомендуется антибиотикопрофилактика, включая <i>S. aureus</i>	I	A
Трансторакальная эхокардиография и чреспищеводная эхокардиография рекомендуются для выявления вегетаций при подозрении на ИЭ, связанный с имплантированными ИСЭУ	I	B
Пациентам с ИСЭУ, связанными, например, с начальной эмпирической антибиотикотерапией, рекомендуется немедленное полное извлечение ИСЭУ	I	B
Рекомендуется получить по крайней мере три набора посевов крови перед оперативным началом эмпирической антибиотикотерапии при инфекции ИСЭУ, включая метициллин-резистентные стафилококки и грамотрицательные бактерии	I	C
Если после извлечения ИСЭУ при связанном с ним ИЭ показана реимплантация ИСЭУ, рекомендуется проводить ее в месте, удаленном от предыдущего генератора, как можно позже, после исчезновения признаков и симптомов инфекции, и до тех пор, пока посевы крови не будут отрицательными, по крайней мере, в течение 72 часов в отсутствие вегетаций и отрицательного результата и в течение как минимум 2 недель, если вегетации были обнаружены	I	C
Удаление ИСЭУ после однократного положительного посева крови при отсутствии других клинических признаков инфекции не рекомендуется	III	C
Рекомендации по хирургическому лечению правостороннего ИЭ		
Хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с правосторонним ИЭ, которые получают соответствующую антибиотикотерапию в следующих случаях:		
Дисфункция правого желудочка, вторичная по отношению к острой тяжелой трикуспидальной регургитации, не реагирующей на диуретики	I	B
Стойкая вегетация с дыхательной недостаточностью, требующая искусственной вентиляции легких после повторной тромбоэмболии легочной артерии	I	B
Большие остаточные вегетации трехстворчатого клапана (> 20 мм) после рецидивирующей септической эмболии легочной артерии	I	C
Пациенты с одновременным поражением левых отделов сердца	I	C
Рекомендации по применению антитромботической терапии при ИЭ		

При наличии сильного кровотечения (включая внутричерепное кровоизлияние) рекомендуется прервать антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию	I	C
Тромболитическая терапия не рекомендуется пациентам с ИЭ	III	C

ВПС	— врожденный порок сердца
ВУАУ	— высокий уровень аминогликозидной устойчивости
ИСЭУ	— имплантированное сердечное электронное устройство
ИЭ	— инфекционный эндокардит
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ПЭТ КТ с ^{18}F -ФДГ	— позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с радиофармпрепаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкозой
СН	— сердечная недостаточность
ЭНК	— эндокардит нативного клапана
ЭПК	— эндокардит протеза клапана

^a класс рекомендаций

^b уровень доказательности

Перевод Е.А. Решетовой (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). 2023 г.

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук
Сибирское отделение
Российское кардиологическое общество
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет
Министерство здравоохранения Новосибирской области

Глубокоуважаемые коллеги !

Приглашаем вас принять участие в работе Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», которая состоится в г. Новосибирске 3–4 октября 2024 г. в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии»

Место проведения: г. Новосибирск, гостиница AZIMUT Сибирь
Официальный сайт: www.sibcardio.ru

Цель Конференции – ознакомить врачей-кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, медицинских генетиков, специалистов функциональной и ультразвуковой диагностики – с самыми последними достижениями и научными разработками в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров.

Образовательная программа Конференции будет аккредитована баллами системы НМО. В установленные сроки будет подана заявка на НМО на аккредитацию мероприятия в рамках пятилетних циклов повышения квалификации врачей. Образовательная часть программы будет аккредитована баллами НМО, в ней не будут допускаться упоминания названий лекарственных препаратов, использование изображений лекарственных препаратов, скрытая и явная рекламы, возможно использование только лекарственных соединений согласно МНН. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

Результаты эпидемиологических популяционных исследований на службе у профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Рискотметрия кардиологических заболеваний.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска.

Подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19.

Вопросы здорового питания.

Новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете.

Профилактика сердечно-сосудистой патологии при заболеваниях почек.

Новые технологии профилактики и рискотметрии сердечно-сосудистых заболеваний.

Инновационные подходы к вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Приоритетные вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте.

Инновационные технологии профилактики.

Роль среднего медицинского персонала в профилактике болезней системы кровообращения.

Генетика для профилактики кардиологических заболеваний.

Биохимия для профилактики кардиологических заболеваний.

Ультразвуковая диагностика для профилактики кардиологических заболеваний.

Функциональная диагностика для профилактики кардиологических заболеваний.

Приоритетные стратегии в проведении профилактических программ.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Демин Александр Аристархович — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, член Правления РКО (председатель секции «Воспалительные болезни сердца»), председатель Новосибирского регионального отделения РКО, почетный кардиолог РКО (Новосибирск)

Дуничева Оксана Витальевна — главный внештатный специалист по кардиологии Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кандидат медицинских наук (Новосибирск)

Гафаров Валерий Васильевич — заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)

Герасименко Оксана Николаевна — заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, главный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Малютина Софья Константиновна — заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Николаев Константин Юрьевич — заведующий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Фомичева Марина Леонидовна — заведующая лабораторией профилактической медицины НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения Новосибирской области, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

Яхонтов Давыд Александрович — профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Шахтшнейдер Елена Владимировна — заместитель руководителя по научной работе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна — генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск), Тел. +7(913)928-12-94, evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

Артамонова Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)

Бошенко Алла Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Гарбузова Евгения Витальевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Грузева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией исследований гемостаза НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)

Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово)

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, заместитель директора по научной работе НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология» ФГБНУ ФИЦ ФТМ (Новосибирск)

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк)

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края (Барнаул)

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Романова Татьяна Ивановна, к.м.н., ученый секретарь НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, лаборатория этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Симонова Галина Ильинична, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)

Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово)

Таничева Анастасия Александровна, исполнительный директор Российского кардиологического общества (Санкт-Петербург)

Трубачева Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научно-организационной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ Минздрава России (Новосибирск)

Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России (Барнаул)

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ, Заслуженный врач РФ (Новосибирск)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для формирования программы Конференции:

- **прием заявок на отдельные устные доклады** (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город) будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта до 1 мая 2024 года;
- **прием заявок на симпозиумы** (длительность 1,5 часа, название симпозиума, название докладов, ФИО и должность докладчиков, учреждение, город) осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 1 мая 2024 года.

Регистрация участников Конференции будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта 2024 г.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

www.sibcardio.ru или www.сибкардио.рф

ГОСТИНИЦЫ

Бронирование самостоятельно или через сайт Конференции.

1. DOMINA NOVOSIBIRSK

Ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия

<https://nsk.dominarussia.com/>

Отдел бронирования: +7(383)362-85-55

E-mail: welcome.nsk@dominarussia.com

2. AZIMUT HOTELS НОВОСИБИРСК

Ул. Ленина, д. 21, Новосибирск, Россия

<https://azimuthhotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>

Телефоны: +7(383)2231215, +7(383)217-69-70

E-mail: reservations.sibir@azimuthhotels.com

3. PARK INN BY RADISSON NOVOSIBIRSK

Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия

<https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>

Телефон: +7(383)230-08-80

E-mail: info.novosibirsk@parkinn.com

4. ОТЕЛЬ «ШАЛЕ» НОВОСИБИРСК

Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия

Телефон +7(383)214-98-09

E-mail: hotel.shale@mail.ru

5. MARINS PARK HOTEL NOVOSIBIRSK

Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия

<https://marinsparkhotels.ru/novosib>

Телефоны: +7(800)600-88-88, +7(383)364-01-01

E-mail: nsk@mphotels.ru

С уважением,
Оргкомитет Конференции