

CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №10, 2022

VOL. 24, No. 10, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ CARDIOLOGY NEPHROLOGY

Оптимизация контроля артериального давления

■ Вопросы низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии

■ Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ИБС

■ Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

■ ХСН как осложнение инфаркта миокарда: рациональная фармакотерапия

■ Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска

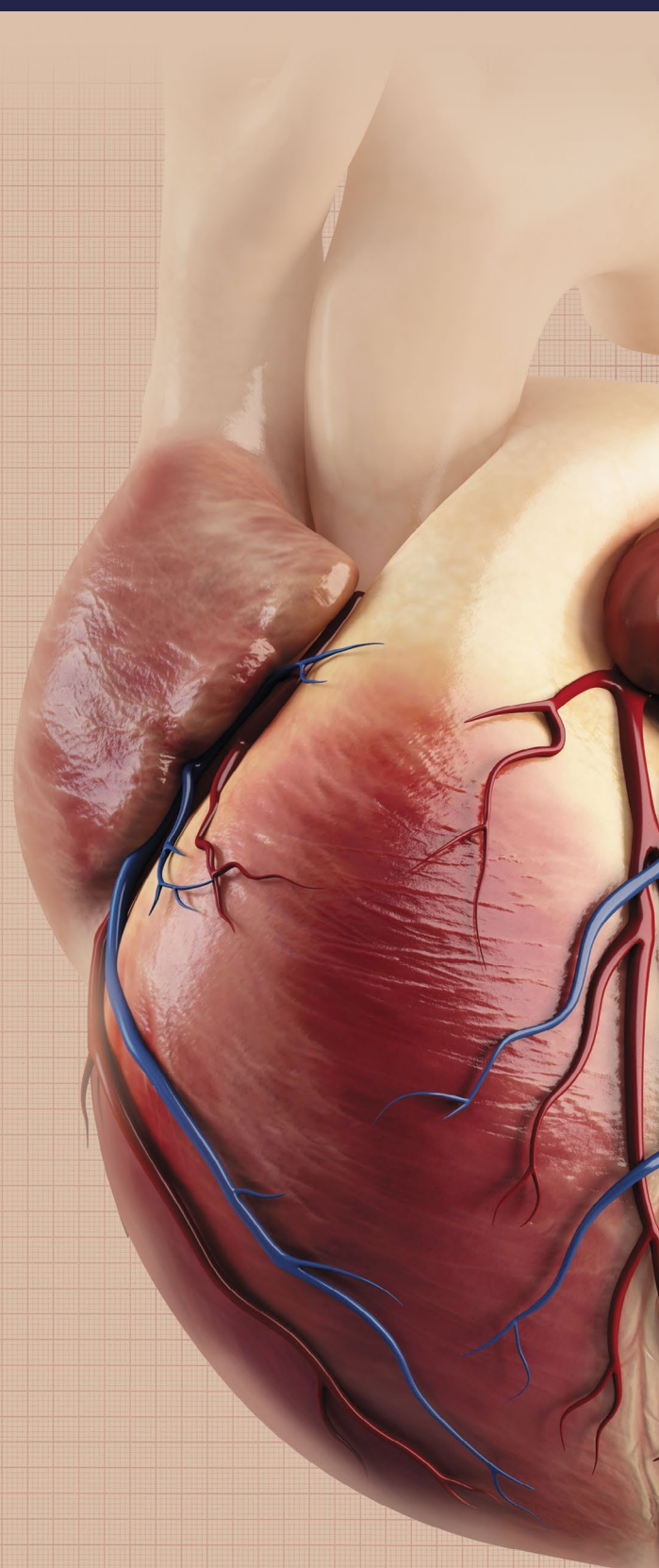
■ Варианты подходов к нефрэктомии у пациентов с терминальной стадией ХБП

■ Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с ХСН

■ Терапия «моста» в свете новых клинических рекомендаций

■ Первичный энурез у взрослых: патогенез, клиническое течение и современные подходы к лечению

■ Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов



Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №10

Аронов Давид Меерович,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 32 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:

Мария Манзюк, Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 10, 2022

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 10

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 32 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Natalia Lazareva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)
n.lazareva@omnidocctor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Literary Editors-Proofreaders:
Mariia Manziuk, Polina Pravdikova

Design and Layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDocctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olishova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognеrubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оптимизация контроля артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением

И.Э. Денека, А.В. Родионов, В.В. Фомин

671

ОБЗОР

К вопросу о низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии: применение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов

М.В. Леонова 

682

ОБЗОР

Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска

И.Н. Ляпина, Т.Н. Зверева, Т.В. Мартынюк

688

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ишемической болезнью сердца

И.Х. Камолов, С.П. Семитко, А.С. Журавлев, И.Е. Чернышева, Н.В. Церетели, Т.С. Сандодзе, А.В. Азаров, В.В. Фомин, Д.Г. Иоселиани

696

ОБЗОР

Терапия «моста» в свете новых клинических рекомендаций

Т.А. Павленко, А.Ю. Лебедева, Д.Н. Проценко

703

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Контраст-ассоциированное острое повреждение почек после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике

В.А. Кузнецов, О.Ю. Миронова, А.М. Грицанчук, В.В. Фомин

713

ОБЗОР


Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов

И.Х. Камолов, Д.А. Асадов, Т.С. Сандодзе, И.Е. Чернышева

718

ОБЗОР

Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

А.М. Алиева, Н.В. Теплова, Е.В. Резник, О.А. Эттингер, Р.А. Фараджов, Э.А. Хачирова, И.В. Ковтюх, И.А. Котикова, Д.А. Сысоева, И.Р. Бигушев, И.Г. Никитин 

726

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ


Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: рациональная фармакотерапия. Клинический случай

И.В. Жиров, Н.В. Сафронова, С.Н. Терещенко

732

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Исследование полиморфизма rs1800795 гена IL6 для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты

Е.В. Хазова, О.В. Булашова, Е.В. Валеева 

741

ОБЗОР

Варианты подходов к нефрэктомии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, вызванной аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

П.А. Симонов, М.А. Фирсов, В.С. Арутюнян, Д.И. Лалетин, Е.А. Алексеева 

747

ОБЗОР

Первичный энурез у взрослых: патогенез, клиническое течение и современные подходы к лечению

И.В. Кузьмин

753

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности

П.А. Симонов, М.А. Фирсов, Д.А. Дунц, Е.А. Безруков, С.В. Ивлиев

759





ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Распространенность артериальной гипертензии среди больных псориазом в клинической практике

О.А. Кузьмина, О.Ю. Миронова, А.А. Лепехова, В.В. Фомин

763

Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
Optimization of blood pressure control in patients with resistant arterial hypertension and visceral obesity		671
Irina E. Deneka, Anton V. Rodionov, Victor V. Fomin		
	REVIEW	
On the issue of low adherence of patients to antihypertensive therapy: the use of therapeutic drug monitoring of drugs		682
Marina V. Leonova 		
	REVIEW	
Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension		688
Irina N. Lyapin, Tatiana N. Zvereva, Tamila V. Martynyuk		
	ORIGINAL ARTICLE	
Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease		696
Imomali H. Kamolov, Sergey P. Semitko, Andrey S. Zhuravlev, Irina E. Chernysheva, Nino V. Tsereteli, Tamara S. Sandodze, Alexey V. Azarov, Victor V. Fomin, David G. Ioseliani		
	REVIEW	
Bridging therapy according to new clinical guidelines		703
Tatiana A. Pavlenko, Anastasiya Yu. Lebedeva, Denis N. Protsenko		
	ORIGINAL ARTICLE	
Contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: a real-world study		713
Vladimir A. Kuznetsov, Olga Iu. Mironova, Alexander M. Gritsanchuk, Victor V. Fomin		
	REVIEW	
Microporous surface as a new solution for stent surface modification		718
Imomali H. Kamolov, Dzhamil A. Asadov, Tamara S. Sandodze, Irina E. Chernysheva		
	REVIEW	
Catestatin – a promising biological marker for heart failure		726
Amina M. Alieva, Natalia V. Teplova, Elena V. Reznik, Olga A. Ettinger, Rashad A. Faradzov, Elvira A. Khachirova, Irina V. Kovtiukh, Irina A. Kotikova, Diana A. Syssoeva, Il'dar R. Bigushev, Igor G. Nikitin 		
	CASE REPORT	
Heart failure as a complication of myocardial infarction: rational therapy. Case report		732
Igor V. Zhiron, Natalia V. Safronova, Sergey N. Tereshchenko		
	ORIGINAL ARTICLE	
Study of the rs1800795 polymorphism of the IL6 gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects		741
Elena V. Khazova, Olga V. Boulashova, Elena V. Valeeva 		
	REVIEW	
Options for approaches to nephrectomy in patients with end-stage chronic kidney disease caused by autosomal dominant polycystic kidney disease		747
Pavel A. Simonov, Mikhail A. Firsov, Vagan S. Arutunyan, Dmitrii I. Laletin, Ekaterina A. Alekseeva 		
	REVIEW	
Primary enuresis in adults: pathogenesis, clinical course and modern approaches to treatment		753
Igor V. Kuzmin		
	ORIGINAL ARTICLE	
The role of urological pathology in the development of terminal renal failure		759
Pavel A. Simonov, Mikhail A. Firsov, Daria A. Dunc, Eugene A. Bezrukov, Sergei V. Ivliev		
	ORIGINAL ARTICLE	
The prevalence of hypertension among patients with psoriasis in clinical practice		763
Olga A. Kuzmina, Olga Iu. Mironova, Anfisa A. Lepekhova, Victor V. Fomin		

Оптимизация контроля артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением

И.Э. Денека^{✉1}, А.В. Родионов², В.В. Фомин²

¹ООО «Клиники Чайка», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности течения резистентной артериальной гипертензии в популяции пациентов с висцеральным ожирением, выявить предикторы неудовлетворительных ближайших и отдаленных результатов лечения, оптимизировать терапию и повысить приверженность терапии.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением; 30 участников вошли в проспективную группу индивидуализированного ведения и 60 – в ретроспективную группу, отражающую реальную клиническую практику. Исходно все пациенты принимали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)/ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретик. После первичного обследования всем пациентам скорректировали терапию в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Большинство пациентов в ретроспективной группе получили БРА валсартан и лозартан, БКК амлодипин, диуретики индапамид и торасемид, β -адреноблокаторы бисопролол и метопролол, α_1 -адреномиметик моксонидин, антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон. В проспективной группе препаратами выбора стали БРА телмисартан и азилсартан, БКК лерканидипин, диуретики индапамид и хлорталидон, β -адреноблокаторы небиволол и карведилол, α_1 -адреноблокатор доксазозин, спиронолактон. Повторное обследование выполнили через 2 мес. В дальнейшем в течение 8 мес с участниками из проспективной группы поддерживали регулярную обратную связь при помощи мессенджера. С пациентами из ретроспективной группы контакт не поддерживался. Затем всех участников интервьюировали по телефону.

Результаты. Через 2 мес после коррекции терапии в ретроспективной группе целевых значений среднесуточного систолического и диастолического артериального давления (АД) достигли 35 и 36,7% пациентов, в проспективной – 66,7 и 60%. Через 10 мес по результатам интервьюирования в ретроспективной группе целевые значения систолического и диастолического АД отмечены у 10 и 18,3% участников, в проспективной – у 93,3 и 96,7%. В ретроспективной группе ранее подобранную терапию поменяли 78,3% пациентов, в проспективной – 20%. В ретроспективной группе антропометрические показатели статистически не изменились, в проспективной группе масса тела и окружность талии достоверно уменьшились ($p < 0,05$).

Заключение. Регулярная обратная связь и индивидуализированный подбор терапии с акцентом на современные метаболически нейтральные препараты с максимальной продолжительностью действия привели в проспективной группе к лучшему контролю АД, повышению приверженности терапии и достоверному снижению массы тела.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, оптимальная медикаментозная терапия, приверженность, комплаентность

Для цитирования: Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Оптимизация контроля артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и висцеральным ожирением. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):671–680. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201856 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Ожирение является одной из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире и нередко ассоциировано с высокими кардиометаболическими рисками, которые в свою очередь грозят развитием сахарного диабета 2-го типа (СД 2), дислипидемии, атеросклеротического поражения сосудов и артериальной гипертензии (АГ).

Уровень риска зависит от типа распределения жировой ткани в организме, наиболее высокий риск отмечают у людей с висцеральным ожирением (ВО), при котором значительное количество жировой ткани накапливается в висцеральных депо. В отличие от метаболически нейтральных жировых клеток из подкожной клетчатки

висцеральные адипоциты обладают высокой нейрогуморальной активностью, вырабатывая несколько сотен активных регуляторных веществ, участвующих в различных метаболических процессах, обуславливающих развитие хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, протромбогенные процессы, инсулино-резистентность, нарушение регуляции артериального давления (АД).

Известно, что ВО является независимым фактором риска развития резистентной АГ (РАГ) – состояния, при котором, несмотря на прием адекватной многокомпонентной антигипертензивной терапии (три и более препаратов 1-й линии, включая диуретик в адекватных дозировках), сохраняется стойкое повышение АД >140/90 мм рт. ст., при этом

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Денека Ирина Эдуардовна – врач-кардиолог, терапевт клиники «Чайка», филиал «Белые сады» ООО «Клиники Чайка». E-mail: denekairina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9847-7349

Родионов Антон Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1565-5440

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]Irina E. Deneka – Cardiologist, Chaika Clinics. E-mail: denekairina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9847-7349

Anton V. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1565-5440

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Optimization of blood pressure control in patients with resistant arterial hypertension and visceral obesity

Irina E. Deneka^{✉1}, Anton V. Rodionov², Victor V. Fomin²

¹Chaika Clinics, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the course of resistant arterial hypertension in patients with visceral obesity, to identify predictors of unsatisfactory short-term and long-term treatment outcomes, to optimize therapy and improve adherence to treatment.

Materials and methods. A total number of 90 individuals with a history of refractory or resistant arterial hypertension and visceral obesity were a subject of intensive study. The prospective analysis group consisted of 30 patients with an individualized management plan each, whereas the retrospective group of real clinical practice included 60 participants. At baseline, all patients were taking antihypertensives like ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs)/angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers (CCBs), and a diuretic. After the initial examination, therapy was individually optimized for each patient in accordance with current clinical guidelines. Most patients in the retrospective group received ARBs valsartan or losartan, CCBs amlodipine, the diuretics indapamide and torasemide, the β -blockers bisoprolol and metoprolol, the α_2 -agonist moxonidine, and the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. Patients in the prospective group were prescribed ARBs telmisartan and azilsartan, the CCB lercanidipine, thiazide and thiazide-like diuretics indapamide and chlorthalidone, the β -blockers nebivolol and carvedilol, the α_1 -blocker doxazosin, and spironolactone. A re-examination was performed 2 months later. Subsequently, regular communication was maintained with participants of the prospective group during 8 months using a messenger. Communication with patients of the retrospective group was not maintained. All the patients were then asked to self-report their health status by conducting a telephone survey.

Results. After 2 months, according to the data of the follow-up, in the retrospective group the target values of mean daily SBP and DBP were observed in 35 and 36.7% of patients, though the statistics among the patients in the prospective group were 66.7 and 60%, respectively. After 10 months, according to the results of the interviews, the target values of SBP and DBP were observed in 10 and 18.3% of patients, though the statistics among the patients in the prospective group were 93.3 and 96.7%, respectively. In the retrospective group, 78.3% of patients changed the previously selected therapy, in the prospective group this figure was only 20%. In the retrospective group, anthropometric data did not change, while in the prospective group, weight and waist circumference significantly decreased ($p < 0.05$).

Conclusion. Maintaining regular contact with patients and a well-rounded treatment strategy with individualized choice and dosage of medications with an emphasis on modern metabolically neutral drugs with a prolonged duration of action led to better BP control, increased adherence to therapy and indicated significant weight loss among the patients from the prospective group.

Keywords: resistant arterial hypertension, visceral obesity, optimal medical therapy, adherence, compliance

For citation: Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. Optimization of blood pressure control in patients with resistant arterial hypertension and visceral obesity. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):671–680. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201856

исключены вторичные гипертензии, факторы, обуславливающие псевдорезистентность, а диагноз подтвержден при помощи суточного мониторирования АД (СМАД) [1].

Сведения об истинной распространенности РАГ в популяции пациентов с АГ значительно различаются, в различных исследованиях приводятся значения от 10 до 16%. Достоверная информация о распространенности РАГ среди лиц с ожирением и АГ отсутствует.

По сравнению с медикаментозно контролируемой АГ РАГ ассоциирована с более высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, в том числе летального, в связи с чем выявление пациентов с истинной РАГ имеет важное клиническое значение [2, 3].

К сожалению, в актуальных международных и отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с АГ особенности медикаментозной терапии у лиц с ожирением и АГ, в том числе РАГ, освещены недостаточно, что объясняется отсутствием крупных клинических исследований на эту тему [3].

При подборе медикаментозной антигипертензивной схемы в данной популяции следует учитывать как ожидаемые кардиопротективные эффекты, так и возможное неблагоприятное влияние препаратов на метаболизм, а также побочные явления, которые могут особенно ярко проявляться у пациентов с ожирением.

В качестве препаратов 1-й линии при лечении АГ у лиц с ожирением рассматривают ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Учитывая, что ВО характеризуется гиперпродукцией ренина и ангиотензина, применение ингибиторов РААС имеет непосредственное патофизиологическое обоснование. Одними из самых современных и эффективных БРА являются азилсартан и телмисартан. В исследованиях на фоне

приема азилсартана пациентам чаще удавалось достичь целевых показателей АД по сравнению с олмесартаном, валсартаном и кандесартаном, а также рамиприлом, эналаприлом, каптоприлом и периндоприлом. Высокую эффективность азилсартана при лечении лиц с ожирением показали в международном многоцентровом проспективном исследовании CONSTANT, в котором приняли участие 1945 человек из Российской Федерации и Казахстана. Через 6 мес у участников исследования отмечено выраженное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД (на $30,5 \pm 13,4$ и $14 \pm 9,4$ мм рт. ст. соответственно; $p < 0,001$) [4].

Другой высокоэффективный БРА телмисартан, представитель 2-го поколения сартанов, обладает свойствами частичного агониста PPAR γ -рецепторов, благодаря чему проявляет благоприятные плеiotропные метаболические эффекты, повышая концентрацию адипонектина, благотворно влияя на метаболизм липидов и углеводов, способствуя перераспределению жировой ткани в организме путем стимуляции апоптоза крупных адипоцитов в висцеральной жировой клетчатке и дифференцировке предшественников адипоцитов в мелкие жировые клетки в подкожно-жировом депо [5].

При лечении АГ, в том числе РАГ, широко применяют ди-гидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), высокоэффективные метаболически нейтральные препараты. В данном классе хотелось бы отдельно выделить лерканидипин, БКК 3-го поколения, на фоне приема которого значительно реже наблюдаются такие побочные классовые эффекты, как периферические отеки, головная боль и тахикардия. Хорошая переносимость лечения, несомненно, положительно влияет на приверженность терапии [6].

Включение в антигипертензивную схему диуретиков может значительно улучшить результаты лечения людей с ожирением и АГ, особенно с учетом гиперволемии и за-

держки натрия, как ведущих механизмов развития АГ у таких пациентов. Следует отметить, что высокие дозы тиазидных диуретиков ассоциированы с риском нарушения липидного обмена и ухудшением чувствительности к инсулину. Подобные неблагоприятные побочные эффекты значительно слабее выражены у тиазидоподобного диуретика индапамида [7]. Другой препарат, хлорталидон, отличается высокой продолжительностью действия и показал в исследованиях максимальную эффективность в своем классе. В РФ хлорталидон доступен в фиксированной комбинации с азилсартаном, этот тандем обладает мощным антигипертензивным эффектом и показывает высокую эффективность при лечении пациентов с метаболическим синдромом [8].

β -Адреноблокаторы при лечении АГ рекомендованы в первую очередь пациентам с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) или аневризмой аорты в анамнезе [2]. У лиц с ожирением β -адреноблокаторы в комбинации с блокаторами РААС способствуют лучшему контролю АД по сравнению с людьми с АГ и нормальной массой тела, что можно объяснить особенностями патогенеза ожирения, в частности повышением симпатической импульсации. Современные β -адреноблокаторы со свойствами вазодилаторов карведилол и небиволол не повышают риск развития инсулинорезистентности и не влияют на массу тела. Согласно результатам исследования COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) у пациентов с ХСН, принимавших карведилол, реже отмечали развитие СД 2 de novo по сравнению с участниками, получившими метопролол [9].

В литературе неоднократно освещалась ключевая роль альдостерона в развитии РАГ у пациентов с ожирением. Добавление к антигипертензивной терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР) приводит к лучшему контролю АД. В 2015 г. по результатам исследования PATHWAY 2 ученые отметили более высокую эффективность спиронолактона в качестве дополнительного препарата при лечении РАГ по сравнению с бисопрололом, доксазозином и плацебо [10]. Интересно, что большая окружность талии (ОТ) коррелирует с лучшим ответом на терапию спиронолактоном [11].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях допускается применение блокатора α_1 -адренорецепторов длительного действия доксазозина при лечении РАГ в качестве дополнительного медикамента в многокомпонентной схеме. Известно положительное влияние данного препарата на липидный профиль и чувствительность тканей к инсулину у лиц с метаболическим синдромом. Однако следует отметить, что в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) на фоне монотерапии доксазозином ученые отметили более высокий комбинированный риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с амлодипином, лизиноприлом и хлорталидоном [12].

В РФ при назначении многокомпонентной антигипертензивной схемы пациентам с ожирением в качестве препарата резерва широко применяют симпатолитик центрального действия моксонидин. В исследованиях не отмечали благотворного влияния моксонидина на уровень сердечно-сосудистого риска, однако известно, что этот препарат достоверно уменьшает инсулинорезистентность. В исследовании MOXCON ученые выявили значительное повышение смертности у людей с ХСН высокого функционального класса со сниженной фракцией выброса, которым назначался моксонидин в высоких дозировках [13]. Препарат никогда не исследовали в рамках лечения РАГ.

К сожалению, плохой контроль АД при РАГ представляет собой хроническую рецидивирующую проблему [14].

Действительно, несмотря на первоначальные хорошие результаты применения адекватных многокомпонентных медикаментозных схем, через некоторое время пациенты нередко снова отмечают высокие показатели АД. В качестве ведущих причины ухудшения контроля АД с течением времени большинство специалистов указывают снижение приверженности ранее назначенной терапии. На приверженность терапии влияют психологические, социальные, экономические факторы, личностные особенности, а также плохая коммуникация с лечащим врачом. Основные препятствия, стоящие на пути к высокой приверженности, – это плохое взаимодействие между врачом и пациентом, большое количество назначаемых препаратов, а также побочные эффекты, возникающие при приеме отдельных препаратов [15]. Важнейшими шагами при работе с низкой приверженностью являются выстраивание партнерских взаимоотношений с пациентом, максимальная индивидуализация лечения, совместное принятие решений, детальное информирование пациента о заболевании, рисках, которые оно несет, и способах их снижения [2, 3].

Проблема низкой приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с ВО стоит особенно остро, так как у этих людей чаще возникают сложности с выстраиванием доверительных отношений с врачом, нередко обусловленные стигматизацией людей с избыточной массой тела в обществе, в том числе медицинскими работниками. В этой популяции чаще отмечают психоэмоциональные расстройства, включая депрессию, нарушения пищевого поведения, обсессивно-компульсивные и тревожные расстройства.

Одним из возможных путей повышения приверженности лечению является использование современных информационных технологий с целью удаленной коммуникации с пациентами. Возможности электронного мобильного здравоохранения позволяют при помощи смартфонов и планшетов дистанционно мониторировать состояние людей с хроническими заболеваниями, в том числе с АГ, улучшают контроль над факторами риска и коммуникацию с пациентами, что благотворно отражается на приверженности терапии, эмоциональном состоянии и качестве жизни [16].

Материалы и методы

Мы провели ретроспективно-проспективное нерандомизированное когортное исследование продолжительностью 10 мес, выполненное на базе клиники «Чайка» (ООО «Клиники Чайка»), филиал Белые Сады (г. Москва) и ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва). В исследование включали пациентов с ВО и истинной РАГ.

В качестве критериев ВО мы использовали следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин, содержание жировой ткани $>25\%$ от общей массы тела для мужчин и $>31\%$ – для женщин; область жира внутренних органов >100 см² по данным биоимпедансометрии. При отборе пациентов с истинной РАГ мы придерживались критериев из актуальных европейских и отечественных клинических рекомендаций [2, 3].

В группу индивидуализированного ведения (проспективную) вошли участники, которых проспективно наблюдали в клинике Чайка в филиале «Белые сады» (ООО «Клиники Чайка», г. Москва). В группу реальной клинической практики (ретроспективную) мы включили пациентов, которые проходили лечение в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва) с 2018 по 2021 г., необходимые данные мы получили из архивных электронных медицинских карт.

Все участники из обеих групп исходно принимали многокомпонентную антигипертензивную терапию, обязательно включавшую БРА либо ИАПФ, БКК и диуретик.

Перед включением в исследование все пациенты прошли очень строгий отбор по результатам ранее проведенных обследований. Мы не включали лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м²), вторичными гипертензиями, в частности вазоренальной и ренопаренхиматозной, гипертензиями, обусловленными патологией надпочечников (первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга) и щитовидной железы. Также мы не включали пациентов, постоянно принимающих препараты, способствующие повышению АД, с низкой приверженностью терапии на момент включения. Все участники из проспективной группы подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В рамках первого наблюдения проводили сбор анамнеза, физикальное исследование, включающее офисное измерение АД и антропометрических показателей, выполнили биоимпедансометрию, эхокардиографию и СМАД, а также оценивали сывороточную концентрацию общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, креатинина с последующим расчетом СКФ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы натощак и мочевой кислоты.

По результатам первого обследования участникам в обеих группах оптимизировали антигипертензивную терапию: помимо трех обязательных препаратов (ИАПФ/БРА, БКК и диуретик) добавили несколько препаратов 2 и 3-й линии (антагонист МКР, β -адреноблокатор, препарат центрального действия, α 1-адреноблокатор). В обеих группах коррекция антигипертензивной терапии осуществлялась строго в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, все препараты назначали в максимальных либо максимальных переносимых дозировках [2, 3]. Следует отметить, что в ретроспективной группе выбор препаратов часто определялся реалиями клинической практики, далекой от идеальных условий, и нередко ограничивался медикаментами, имеющимися в наличии в клинике, а также экономической доступностью лекарственных средств для пациентов. Так, большинству пациентов назначили БРА валсартан и лозартан, БКК амлодипин, диуретики индапамид и торасемид, β -адреноблокаторы бисопролол и метопролол, α 2-адреномиметик центрального действия моксонидин.

В свою очередь при работе с пациентами из проспективной группы использовали индивидуализированный подход и в случаях, когда это клинически целесообразно, намеренно отдавали предпочтение современным препаратам, которые показали в исследованиях максимально благоприятный метаболический профиль, наибольшую продолжительность действия и минимально выраженные побочные эффекты внутри своего класса. В проспективной группе препаратами выбора стали БРА последнего поколения телмисартан и азилсартан, БКК лерканидипин, тиазидоподобные диуретики индапамид и хлорталидон, β -адреноблокаторы небиволол и карведилол. Также в случае необходимости дополнительно назначали α 1-адреноблокатор доксазозин.

В обеих группах пациенты с хроническим коронарным синдромом в анамнезе при хорошей переносимости продолжали прием ранее назначенных ИАПФ. После коррекции терапии большинство участников из обеих групп получали антагонист МКР спиронолактон.

Также после первого обследования все участники в обеих группах получили необходимые рекомендации по модификации образа жизни: увеличению физической активности (в первую очередь за счет ежедневных пеших прогулок) и изменению пищевого рациона. Пациентам, которые наблюдались в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», диетологи составляли индивидуаль-

Таблица 1. Дневник самоконтроля

Дата	АД утром, мм рт. ст.	АД вечером, мм рт. ст.	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4	Препарат 5	Препарат 6	Ходьба, мин	Другая физическая активность, мин	Соблюдение рекомендуемого рациона

ный низкокалорийный низкосолевого сбалансированный рацион. В свою очередь пациентам в проспективной группе предлагали придерживаться DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension), сбалансированного плана питания со сниженной калорийностью, разработанного американскими диетологами и кардиологами [17]. Так как на сегодня нет доказательств, что та или иная диета с пониженной калорийностью имеет преимущества в долгосрочной перспективе по влиянию на массу тела перед остальными, мы приняли решение не учитывать различия в рекомендациях по питанию между группами.

Второе обследование выполнили через 2 мес после первого. Все участники повторно прошли лабораторные анализы, также им измеряли офисное САД и ДАД и проводили СМАД.

После второго наблюдения на протяжении 8 мес участники из проспективной группы продолжали находиться на связи с лечащим врачом. В свою очередь пациенты из ретроспективной группы по необходимости самостоятельно обращались в различные сторонние медучреждения, лечащие врачи не отслеживали их дальнейшую судьбу.

Поддержка регулярной обратной связи с постоянным лечащим врачом на протяжении длительного периода являлась важнейшей частью исследования. Пациенты из группы индивидуального ведения ежедневно заполняли заранее предложенный дневник самоконтроля. В дневнике они отмечали ежедневные показатели АД, физическую активность, соблюдение рекомендаций по питанию, а также прием медикаментов из ранее назначенной схемы (табл. 1). Участников просили дважды в месяц отправлять заполненную форму своему лечащему врачу при помощи мессенджера, установленного на смартфон или планшет. В ответ участники получали текстовое сообщение с кратким резюме.

Через 8 мес после второго наблюдения мы связались с участниками из обеих групп по телефону. В рамках беседы пациентов просили сообщить средние значения АД за последние 2 нед по результатам домашнего мониторинга (ДМАД), актуальную массу тела и ОТ, количество минут ходьбы в неделю и оценить приверженность диетическому рациону по 4-балльной шкале. Также участники устно заполняли госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18] и отвечали на вопросы валидированного опросника приверженности антигипертензивной терапии [19]. Не ограничиваясь результатами опросника, с целью оценки приверженности лечению мы дополнительно провели интервьюирование участников. В ходе интервью мы фиксировали количество и наименования антигипертензивных препаратов, которые пациенты принимали на момент звонка, подробно отмечали изменения в антигипертензивной терапии, произошедшие за 8 мес, а также выясняли причины изменения схемы у каждого участника.

Статистический анализ выполняли при помощи программы SPSS (Version 17). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (стандартное от-

Таблица 2. Демографические показатели участников и коморбидный фон

Переменные	Ретроспективная группа (n=60)	Проспективная группа (n=30)
Число пациентов, абс. (%)	60 (66,7)	30 (33,3)
Женщины, %	47,6	46,7*
Мужчины, %	23,3	53,3*
Возраст, лет	58,7±10,0	57,0±14,3
ИМТ, кг/м ²	42,9±7,6	37,7±4,0*
ОТ, см	132,7±10,5	122,9±9,1*
Процент жировой ткани в организме	47,2±5,9	39,2±4,9*
Область жира внутренних органов, см ²	244,3±47,1	201,8±30,0*
СОАС, % от группы	18,3	36,7
Стенозирующий атеросклероз, % от группы	36,7	46,7
ОНМК/ТИА в анамнезе, %	10	13,3
Перенесенный ИМ, %	11,7	3,3
ФП, %	11,7	20
СД 2, %	23,3	23,3

Примечание. СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИМ – инфаркт миокарда; *здесь и далее в табл. 3–9: $p < 0,05$.

Таблица 3. Исходные показатели АД

Переменные	Ретроспективная группа	Проспективная группа
САД (офисные значения), мм рт. ст.	157,8±16,8	164,3±17,3
ДАД (офисные значения), мм рт. ст.	97,7±8,5	99,8±6,4
САД среднесуточное (СМАД), мм рт. ст.	155,7±9,9	155,2±9,8
ДАД среднесуточное (СМАД), мм рт. ст.	94,0±4,9	97,2±5,0*
Суточный индекс САД	2,1±8,1	2,0±8,0
Суточный индекс ДАД	4,2±8,8	3,7±8,1

Таблица 4. Исходные лабораторные показатели

Переменные	Ретроспективная группа	Проспективная группа
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	80,6±18,8	78,3±18,0
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	5,7±1,1*
ЛПНП, ммоль/л	3,9±5,5	3,7±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,5±0,3*
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	2,2±0,8*
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,2	5,9±0,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	399,6±96,3	398,8±117,2
АСТ, ммоль/л	22,4±10,2	32,3±14,3*
АЛТ, ммоль/л	22,1±12,1	30,5±13,4*

Таблица 5. Динамика показателей АД через 2 мес

Переменные	Ретроспективная группа (n=60)		Проспективная группа (n=30)	
	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес
САД (офисные значения), мм рт. ст.	157,8±16,8	140,3±10,0	164,3±17,3	124,3±9,8*
ДАД (офисные значения), мм рт. ст.	97,7±8,5	86,9±8,9	99,8±6,4	78,3±6,3*
САД среднесуточное (СМАД), мм рт. ст.	155,7±9,9	135,7±16,2	155,2±9,8	127,0±7,3*
ДАД среднесуточное (СМАД), мм рт. ст.	94,0±4,9	82,6±10,0	97,2±5,0	76,3±7,4*
Суточный индекс САД	2,1±8,1	4,4±7,4%	2,0±8,0	7,6±5,0%*
Суточный индекс ДАД	4,2±8,8	6,8±7,9%	3,7±8,1	7,9±5,7%

клонение) и медианы (1 и 3-й квартили), а качественные признаки – в виде относительной частоты встречаемости (в процентном соотношении). Достоверность различий оценивали при помощи теста χ^2 и точного теста Фишера. С целью сравнения количественных переменных использовали t-тест Уэлча и тест Манна–Уитни. Статистически достоверными считали значения при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 90 человек, в группу индивидуализированного ведения (проспективную) вошли 30 пациентов, в ретроспективную группу, отражающую реальную клиническую практику, мы включили 60 участников. Статистически достоверных различий по коморбидному фону между группами не выявлено (табл. 2).

С целью набора участников в ретроспективную группу мы проанализировали 1091 архивную электронную медицинскую карту пациентов с АГ и ВО, наблюдавшихся в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2018 по 2021 г. По результатам проведенного поиска мы выявили 60 (5,5%) пациентов с истинной РАГ.

По данным эхокардиографического исследования у всех участников выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, однако статистической разницы в степени ее выраженности между группами не отмечено.

Исходно между группами отсутствовали достоверные различия по величине офисного САД и ДАД, а также среднесуточного САД по данным СМАД, показатели у всех пациентов превышали верхние пороговые значения. Величина среднесуточного ДАД достоверно выше в проспективной группе ($p < 0,05$).

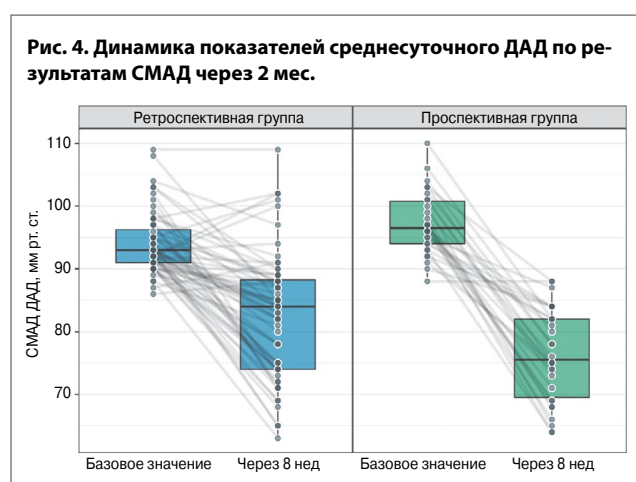
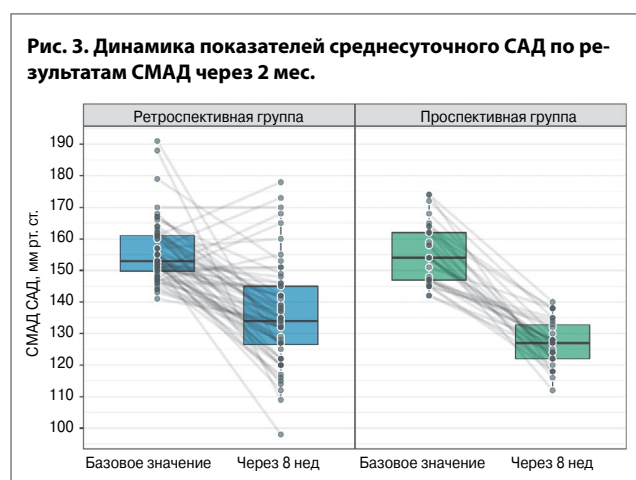
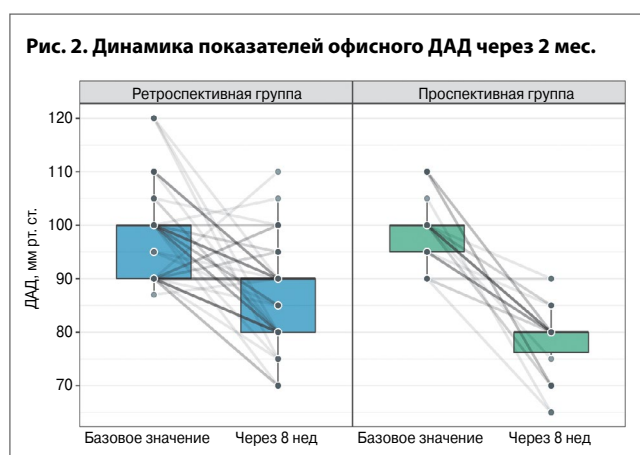
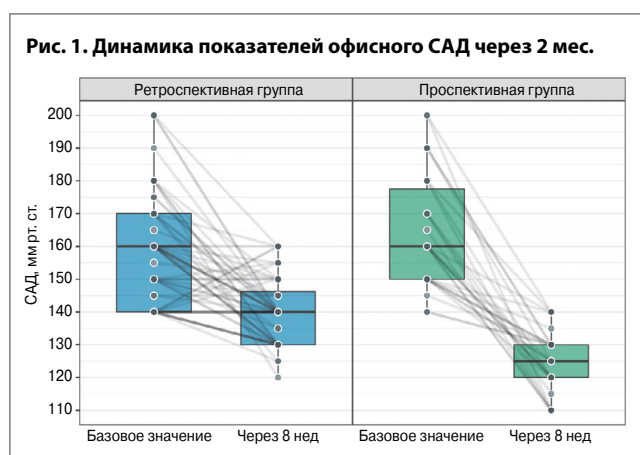
Анализируя показатели суточного индекса, мы отметили, что исходно в обеих группах большое количество найт-пикеров (табл. 3).

Результаты лабораторных исследований, полученные при первом наблюдении, представлены в табл. 4.

Исходно по результатам лабораторных исследований в проспективной группе отмечали более высокую концентрацию общего холестерина и триглицеридов по сравнению с ретроспективной группой ($p < 0,05$), однако следует отметить, что изначально пациенты в ретроспективной группе чаще принимали статины (63,3 и 33,3% соответственно, $p < 0,05$).

Как уже упоминалось, все пациенты на момент включения в исследование получали многокомпонентную антигипертензивную терапию, в которую обязательно входили БРА/ИАПФ, БКК и диуретик. В проспективной группе исходно участники принимали 3,9±0,7 препарата, в ретроспективной – 3,9±0,8, различия статистически недостоверны.

По результатам первого обследования в обеих группах всем участникам оптимизировали медикаментозную



схему; также с пациентами детально обсудили мероприятия по модификации образа жизни.

После коррекции антигипертензивной терапии в ретроспективной группе пациенты в среднем принимали уже $4,8 \pm 0,6$ препарата, а в проспективной – $4,7 \pm 0,7$, значимых статистических различий между группами по количеству препаратов не отмечено.

В ретроспективной группе после коррекции терапии большинство участников получали БРА валсартан (57,9%) и лозартан (26,3%), БКК амлодипин (61,7%), диуретики индапамид (61,7%) и торасемид (36,6%), β -адреноблокаторы бисопролол (61%) и метопролол (15,4%), α_2 -адреномиметик центрального действия моксонидин (21,7%) и антагонист МКР спиронолактон (90%).

В свою очередь в проспективной группе пациентам чаще всего назначали БРА азилсартан (66,7%) и телмисартан (33,3%), БКК лерканидипин (86,7%), диуретики индапамид (40%) и хлорталидон (60%), антагонисты МКР спиронолактон (96,7%), β -адреноблокаторы небиволол (61,5%) и карведилол (23,1%), α_1 -адреноблокатор доксазозин (26,7%).

Через 2 мес после коррекции антигипертензивной терапии все пациенты из обеих групп прошли повторное обследование, по результатам которого мы отметили достоверное выраженное снижение САД и ДАД в обеих группах, причем как по результатам офисного измерения, так и по данным СМАД ($p < 0,05$). Результаты представлены в табл. 5.

На фоне скорректированной терапии в ретроспективной группе целевых значений офисного САД (< 140 мм рт. ст.) достигли 33,3% пациентов, а ДАД (< 90 мм рт. ст.) – 45%. В свою очередь в проспективной группе целевые значения офисного САД отмечены у 86,7%, ДАД – у 93,3% участников, различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$); рис. 1, 2.

Целевые показатели среднесуточного САД и ДАД по данным повторного СМАД (< 130 и 80 мм рт. ст.) зарегистрированы у 35 и 36,7% участников из ретроспективной и

у 66,7 и 60% пациентов из проспективной группы соответственно ($p < 0,05$); рис. 3, 4. Также в обеих группах мы отметили достоверное уменьшение числа найт-пикеров как по САД, так и по ДАД ($p < 0,05$).

Всем участникам, которые по результатам второго СМАД не достигли целевых показателей САД и ДАД, повторно скорректирована схема медикаментозной терапии, почти во всех случаях изменения коснулись дозировок препаратов, среднее количество статистически не изменилось, в ретроспективной группе оно составило $4,9 \pm 0,6$ (до коррекции – $4,8 \pm 0,5$), в проспективной – $4,7 \pm 0,7$ (до коррекции – $4,7 \pm 0,7$). Статистически значимого различия по количеству препаратов между группами не отмечено.

В процессе лечения в обеих группах при необходимости добавляли и корректировали дозировки статинов. Через 2 мес после оптимизации медикаментозного лечения в проспективной группе статины уже получали 93,3% пациентов, а в ретроспективной – 75%, мы отметили статистически значимое снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в обеих группах ($p < 0,05$), однако в проспективной группе по результатам второго обследования уровень ЛПНП стал достоверно ниже по сравнению с проспективной группой ($p < 0,05$). Различий по остальным лабораторным показателям не выявлено (табл. 6).

В течение 8 мес после повторного наблюдения все участники из проспективной группы оставались в контакте со своим лечащим врачом. В ретроспективной группе регулярную структурированную обратную связь с пациентами не поддерживали.

Через 10 мес после начала исследования мы осуществили телефонный звонок всем пациентам из обеих групп с целью интервьюирования и заполнения опросников.

Таблица 6. Динамика показателей лабораторных исследований за 2 мес

Переменные	Ретроспективная группа (n=60) исходно	Ретроспективная группа (n=60) через 2 мес	Проспективная группа (n=30) исходно	Проспективная группа (n=30) через 2 мес
СКФ (формула СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	80,6±18,8	79,7±186,1	78,3±18,0	77,6±16,3
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	4,5±1,0	5,7±1,1	4,3±0,5
ЛПНП, ммоль/л	3,9±5,5	2,9±1,0	3,7±0,9	2,2±0,6*
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,3	1,5±0,3	1,4±0,2*
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	1,5±0,6	2,2±0,8	1,4±0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,1	5,8±1,2	5,9±0,6	5,6±0,5
Мочевая кислота, ммоль/л	399,6±96,3	370,6±80,5	399±117,2	342±62,1
АСТ, ммоль/л	22,4±10,2	22,6±7,5	32,3±14,3	24,1±12,8
АЛТ, ммоль/л	22,1±12,1	23,9±8,46	30,5±13,4	27,5±11,8

Таблица 7. Показатели САД и ДАД по данным ДМАД

Переменные, мм рт. ст.	Ретроспективная группа (n=60)	Проспективная группа (n=30)
САД по результатам ДМАД через 10 мес	147,4±9,7	126,8±6,8*
ДАД по результатам ДМАД через 10 мес	92,5±6,6	80,0±4,2*

Таблица 8. Изменение схемы терапии через 8 мес после повторной коррекции терапии

Показатели	Ретроспективная группа	Проспективная группа
Прием всех антигипертензивных препаратов из ранее рекомендованной схемы, %	21,7	80*
Замена/отмена 1 препарата, %	16,7	20
Замена/отмена 2 и более препаратов, %	61,7	0*
Изменение дозировок	33,3	43,3

Таблица 9. Изменение антропометрических показателей в динамике за 10 мес

Переменные	Ретроспективная группа (n=60)		Проспективная группа (n=30)	
	исходно	через 10 мес	исходно	через 10 мес
ИМТ, кг/м ²	42,9±7,6	42,0±7,1	37,7±4,0	34,8±3,6*
ОТ, см	132,7±10,5	131,5±10,5	122,9±9,1	119,0±8,7*

Все участники регулярно измеряли АД при помощи автоматических тонометров с плечевой манжетой надлежащего размера. Средние показатели САД за последние 2 нед по результатам ДМАД в проспективной группе ниже аналогичных показателей в ретроспективной группе на 13,8% ($p<0,05$), в свою очередь показатели ДАД в проспективной группе оказались ниже ДАД в ретроспективной группе на 13,5% ($p<0,05$). Принимая за верхнюю границу целевых значений САД и ДАД по результатам ДМАД 135 и 85 мм рт. ст., можно заметить, что в ретроспективной группе только 10% участников продемонстрировали целевые показатели САД и 18,3% – ДАД. В проспективной группе целевые показатели САД зафиксированы у 93,3%, а ДАД – у 96,7% пациентов (табл. 7). При сравнении результатов ДМАД и данных, полученных при втором СМАД (с учетом различий в целевых значениях АД между методиками), становится очевидным, что через 8 мес в проспективной группе значительно увеличилось число пациентов, достигших целевых значений как по САД (66,7% через 2 мес и 93,3% через 10 мес, $p<0,05$), так и по ДАД (60% через 2 мес и 96,7% через 10 мес, $p<0,05$). Напротив, в ретроспективной группе за 8 мес контроль САД и ДАД значительно ухудшился (у 35% участников отметили целевые значения САД через 2 мес и только у 10% – через 10 мес, $p<0,05$; у 36,7%

зарегистрировали целевые показатели ДАД через 2 мес и только у 18,3% – через 10 мес, $p<0,05$).

Оценку приверженности медикаментозной терапии мы разделили на два блока: устное заполнение валидированного опросника с подсчетом баллов [19] и детальное интервьюирование.

При оценке приверженности терапии при помощи валидированной шкалы средний балл в ретроспективной группе составил 6,3±1,3, в проспективной группе – 7,2±0,7. Несмотря на то что полученные значения для обеих групп соответствовали умеренной приверженности, в проспективной группе результат оказался достоверно выше ($p<0,05$).

По результатам интервьюирования мы отметили, что пациенты из ретроспективной группы через 8 мес значительно сократили количество антигипертензивных препаратов в схеме. Так, если после второго обследования участники принимали в среднем 4,9±0,6 препарата, то на момент звонка среднее количество антигипертензивных медикаментов в группе составило 3,4±0,9 ($p<0,05$). В свою очередь в проспективной группе количество принимаемых препаратов практически не изменилось: 4,7±0,7 и 4,6±0,7 препарата соответственно. Только 21,7% пациентов из ретроспективной группы продолжили прием той же лекарственной схемы, которая им назначена после повторного СМАД за 8 мес до звонка. Напротив, в проспективной группе 80% участников придерживались назначений, полученных ранее. Таким образом, можно заключить, что в проспективной группе приверженность пациентов полученным рекомендациям достоверно выше ($p<0,05$). Более детально особенности приверженности терапии отражены в табл. 8.

Мы обратили внимание, что на момент звонка участники в проспективной группе оказались значительно физически активнее и более строго придерживались диетических рекомендаций, полученных ранее. Так, в ретроспективной группе пациенты тратили на пешие прогулки в среднем 108,8±62,8 мин в неделю, а в проспективной – 213,7±98,0 мин ($p<0,05$). При оценке приверженности диете по 4-балльной шкале, где 1 соответствовала минимальной приверженности, а 4 – строгому следованию рекомендациям по питанию, в ретроспективной группе пациенты в среднем набрали 2,2±0,8 балла, а в проспективной – 2,6±0,9 балла, различия статистически достоверны ($p<0,05$). Максимальную приверженность продемонстрировали 23,3% пациентов из проспективной группы и только 8,3% – в ретроспективной.

Хотя в данном исследовании снижение массы тела у пациентов не являлось непосредственной задачей, через 10 мес от начала исследования мы отметили, что за период исследования у участников из проспективной группы достоверно уменьшился ИМТ (на 7,7%) и ОТ (на 3,2%), $p<0,05$. В свою очередь в ретроспективной группе статистически значимых различий не выявлено (табл. 9, рис. 5, 6).

В заключении беседы участники из обеих групп попросили устно ответить на вопросы госпитальной

шкалы тревожности и депрессии HADS [18]. В группе пациентов, наблюдавшихся в клинике института питания, среднее количество баллов в блоке, оценивающем тревожность, достоверно выше по сравнению с проспективной группой ($9,0 \pm 2,8$ и $7,1 \pm 2,6$ балла соответственно, $p < 0,05$). Также у пациентов из ретроспективной группы чаще диагностировали клинически значимое тревожное расстройство по сравнению с участниками из проспективной группы (33,3 и 10% соответственно). Клинически значимой депрессии не заподозрили ни у одного участника в обеих группах.

Обсуждение

Лечение пациентов с РАГ и ВО – очень актуальная, однако недостаточно исследованная на сегодня проблема. Известно, что у людей с ожирением и АГ нередко отмечают устойчивость к медикаментозной антигипертензивной терапии, обусловленную различными факторами, в том числе истинной РАГ, однако данные о реальной распространенности РАГ в этой популяции отсутствуют [7].

Как уже упомянуто, при работе с архивной медицинской документацией в клинике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» мы предварительно изучили 1091 электронную карту пациентов с ВО и АГ в анамнезе. Сначала по результатам офисного измерения АД и СМАД мы заподозрили РАГ у 107 пациентов (9,8%), однако в дальнейшем из анализа исключили 39 человек с признаками псевдорезистентности, а затем еще 8 человек в связи с диагностированными вторичными гипертензиями. В итоге истинная РАГ подтвердилась только у 60 человек (5,5% от исходного числа пациентов с АГ и ожирением).

Следует отметить, что, хотя исходно в ретроспективной группе пациенты имели более выраженное ожирение по сравнению с участниками из проспективной группы, мы не отметили корреляции между исходной массой тела и тяжестью АГ, а также значимых различий между группами по коморбидному фону.

В обеих группах часть пациентов имели хронический подагрический артрит в анамнезе, все они исходно получали аллопуринол или фебуксостат в адекватных дозировках. Примечательно, что на фоне коррекции антигипертензивной терапии при повторном лабораторном обследовании через 2 мес в обеих группах не отмечено статистически значимого изменения концентрации мочевой кислоты, что позволяет утверждать, что при адекватном медикаментозном контроле подагры назначение антигипертензивных препаратов, потенциально способных повысить уровень мочевой кислоты, безопасно для пациентов.

При сравнении результатов исходного и повторного обследований можно заметить, что, хотя показатели АД значительно улучшились в обеих группах, в проспективной группе через 2 мес значительно большая доля участников достигла целевых показателей САД и ДАД (офисных и полученных при СМАД).

Принимая во внимание отсутствие исходных различий по уровню офисного САД и ДАД и среднесуточного САД между группами и даже достоверно более высокие исходные показатели среднесуточного ДАД в проспективной группе, можно заключить, что применение в проспективной группе современных препаратов с максимальной продолжительностью действия, обладающих благоприятным метаболическим профилем, с минимально выраженными побочными эффектами, привело к достоверно лучшему контролю АД, поэтому оправданно и целесообразно в исследуемой популяции.

Хотелось бы отметить, что на этапе планирования исследования мы видели свою цель не только в преодолении рефрактерности к антигипертензивной терапии при помощи максимально эффективных медикаментозных схем; не менее важной задачей нам представлялась оценка

Рис. 5. Динамика изменения ИМТ в группах за 10 мес.

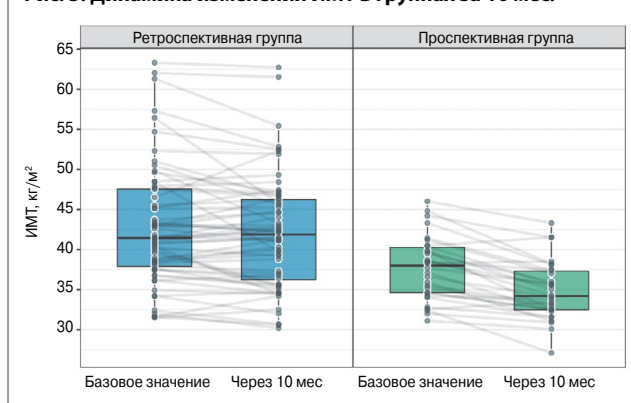


Рис. 6. Динамика изменения ОТ в группах за 10 мес.

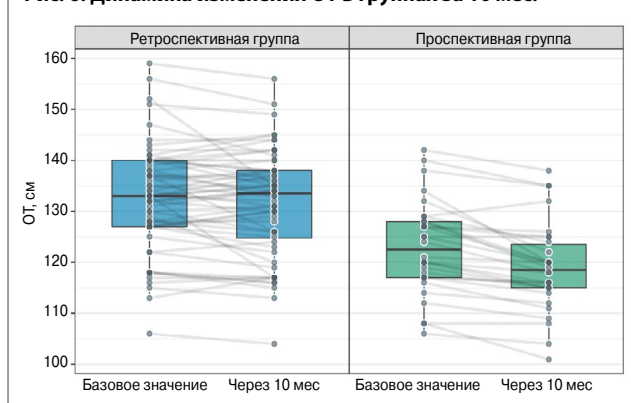
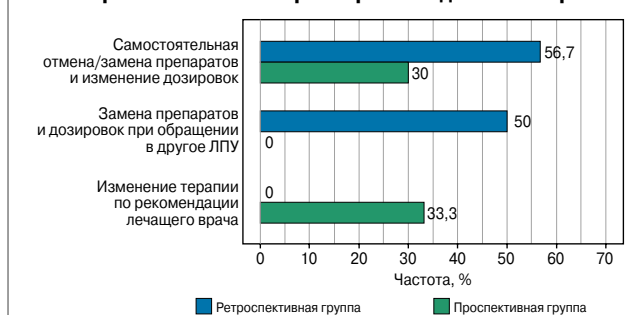


Рис. 7. Причины изменения ранее рекомендованной терапии.



отдаленных результатов лечения и выявление основных причин потери контроля над АД. Полученная информация позволила бы повысить эффективность лечения таких пациентов.

Через 8 мес после второго обследования в ходе звонка мы отметили, что показатели АД очень сильно различаются между группами: так, если в проспективной группе у большинства пациентов значения САД и ДАД являлись целевыми, то в ретроспективной группе контроль АД значительно ухудшился за прошедший период.

Исходно мы включали в исследование только людей с подтвержденной истинной РАГ, которым назначена оптимальная терапия в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, улучшение контроля АД на фоне терапии подтверждено через 2 мес при помощи повторного СМАД. Принимая во внимание сказанное, мы предположили, что основной причиной ухудшения контроля АД в ретроспективной группе могла стать недостаточная приверженность терапии.

Следует подчеркнуть, что между терминами «приверженность» (adherence – англ.) и «комплаентность» (compliance – англ.) имеются существенные различия. Понятием «ком-

плаентность» оперируют в рамках патерналистского стиля общения между пациентом и врачом, когда человек выполняет указания доктора, играя во взаимоотношениях пассивную роль, опираясь на авторитет врача. В свою очередь приверженность предполагает партнерский тип взаимодействия между доктором и пациентом, когда последний является равным участником в процессе лечения, совместно с врачом обсуждает цели терапии и принимает важные для себя решения. Именно такая модель взаимодействия приводит к повышению мотивации, самодисциплины и осознанности [20]. На наш взгляд, ведение дневника самоконтроля и регулярная обратная связь с лечащим врачом по результатам наблюдений помогают значительно более эффективно достигать указанных целей.

В ходе звонка мы выяснили, что в ретроспективной группе пациенты стали принимать значительно меньше препаратов по сравнению с тем количеством, которое им назначили по результатам повторного обследования. Напротив, в проспективной группе количество принимаемых препаратов за 8 мес статистически не изменилось.

Так, 50% участников из ретроспективной группы сообщили, что изменили ранее рекомендованную антигипертензивную терапию по рекомендации врачей из сторонних лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), куда они периодически обращались после завершения лечения в клинике Института питания, в свою очередь в проспективной группе ни один из пациентов не поменял медикаментозную схему по рекомендации сторонних специалистов (рис. 7).

Интересно, что при самостоятельном изменении схемы терапии пациенты из проспективной и ретроспективной групп руководствовались разными мотивами. Так, если в ретроспективной группе участники часто сообщали о нежелании принимать много таблеток, выражали негативное отношение к диуретикам, прекращали прием препаратов по экономическим соображениям, а также стремились принимать одинаковые медикаменты с родственниками и знакомыми, то в проспективной группе основной причиной самостоятельной отмены тех или иных препаратов становилась субъективная плохая переносимость целевых значений АД.

Не вызывает сомнений тот факт, что поддержка регулярной структурированной обратной связи положительно повлияла на приверженность лечению и качество жизни пациентов в проспективной группе.

Таким образом, за период исследования большинство участников из проспективной группы не только достигли целевых показателей АД на фоне оптимизированной антигипертензивной терапии, но и сохранили и улучшили полученные результаты с течением времени. В течение 8 мес все пациенты из группы регулярно поддерживали связь со своим лечащим врачом и являлись активно вовлеченными в лечебный процесс.

Следует признать, что нередко при работе над повышением приверженности терапии серьезным препятствием является высокий уровень психоэмоционального стресса, перед которым пациенты с ожирением особенно уязвимы. По результатам заполнения госпитальной шкалы тревожности HADS-A у пациентов в проспективной группе значительно реже диагностировали клинически значимое тревожное расстройство по сравнению с участниками из ретроспективной группы ($p < 0,05$). Всем пациентам из обеих групп, кто набрал 11 и более баллов, мы рекомендовали получить консультацию психотерапевта.

Заключение

Хотелось бы сделать важный вывод: приверженность лечению в значительной степени зависит от взаимоотношений между врачом и пациентом. Эффективность взаимодействия можно значительно улучшить при помощи

поддержки структурированной регулярной обратной связи с лечащим доктором. Использование при длительной работе с пациентами с РАГ и ожирением такого инструмента, как дневник самоконтроля, приводит к лучшему контролю АД и приверженности диете, снижению массы тела, повышению физической активности и ассоциировано с более низким уровнем тревожности.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) №07-22 от 07.04.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) №07-22, 07.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(6):1047-55.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russian)].
- Chazova IE, Zhernakova YV. An international multicenter observational non-interventional prospective study of the efficacy of azilsartan medoxomil in overweight or obese patients with arterial hypertension (CONSTANT). *Curr Med Res Opin.* 2021;37(2):185-93.
- Akagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(3):229-35.
- Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract.* 2008;62(5):723-8.
- Noble RE, Webb EL, Godfrey JC, et al. Indapamide in the stepped-care treatment of obese hypertensive patients. *Curr Med Res Opin.* 1983;8(Suppl.3):93-104.

8. Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А., Виллевалде С.В. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:122-30 [Kobalava ZD, Kulakov VV, Goreva LA, Villevalde SV. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:122-30 (in Russian)].
9. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93(8):968-73.
10. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
11. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, et al. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):147-52.
12. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283(15):1967-75.
13. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*. 2003;5(5):659-67.
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
15. Borghi C, Cicero AFG. Improving adherence with treatment-resistant hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(11):1373-5.
16. Kiselev AR, Gridnev VI, Shvartz VA, et al. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):346-55.
17. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, et al. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2841-8.
18. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54.
20. Silverman J, Kurtz S, Draper J. *Skills for Communicating with Patients* (3rd ed.). London: CRC Press, 2013.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

К вопросу о низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии: применение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов

М.В. Леонова✉

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

Аннотация

Низкая приверженность пациентов антигипертензивной терапии остается актуальной проблемой и признается основной причиной недостаточного контроля артериального давления на популяционном уровне. В этой связи для повышения мотивации пациентов в клинической практике используются методы оценки приверженности (комплаенса) лекарственных средств. Наряду с непрямими методами оценки (анкеты, самоотчеты, подсчет таблеток и пр.), которые, однако, не всегда отражают реальную картину приверженности пациентов, более объективным является измерение концентраций антигипертензивных препаратов (АГП) в физиологических жидкостях – терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Для этих целей адаптированы методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, определены референсные диапазоны концентраций АГП в сыворотке крови и моче для стандартных доз препаратов, а также критерии оценки полного или частичного некомплаенса. Проведен ряд исследований с применением ТЛМ для оценки приверженности, в которых показаны высокая частота несоблюдения режима лечения (низкий комплаенс) – более чем 50% случаев с вариабельностью от 25 до 86,1%, причем полный некомплаенс – 10,1–34,5% – у пациентов с неконтролируемой и/или резистентной артериальной гипертензией – АГ (прием >3 АГП). В популяции пациентов с обычным течением АГ, принимающих 1–2 АГП, уровень некомплаенса по результатам ТЛМ не превышал 10%. Сопоставление метода ТЛМ с непрямими методами оценки приверженности не выявило согласованности; при этом детекция АГП лучше характеризовала клинические проблемы пациентов с АГ. В клинической практике могут применяться прямые методы оценки (ТЛМ) для измерения приверженности проблемных пациентов, имеющих неконтролируемое течение АГ и высокий сердечно-сосудистый риск, несмотря на оптимальную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, приверженность, комплаенс, антигипертензивные препараты, терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Леонова М.В. К вопросу о низкой приверженности пациентов антигипертензивной терапии: применение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):682–686. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201872

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

On the issue of low adherence of patients to antihypertensive therapy: the use of therapeutic drug monitoring of drugs: A review

Marina V. Leonova✉

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

Abstract

Low adherence of patients to antihypertensive therapy remains an urgent problem and is recognized as the main cause of insufficient BP control at the population level. In this regard, to increase the motivation of patients in clinical practice, methods for assessing adherence (compliance) to drugs. Along with indirect assessment methods (questionnaires, self-reports, pill counts, etc.), which, however, do not always reflect the real patient's adherence, more objective is the measurement of antihypertensive drug concentrations in physiological fluids – therapeutic drug monitoring (TDM). For these purposes, methods of high-performance liquid chromatography with mass spectrometry were recently adapted, reference ranges of antihypertensive drug concentrations in blood serum and urine for standard doses of drugs were determined, as well as criteria for assessing complete or partial non-compliance. There have been a number of studies using TDM to assess adherence, which show a high rate of non-compliance (low compliance) of more than 50% of cases with a variability from 25 to 86.1%, with complete non-compliance – 10.1–34.5% in patients with uncontrolled and/or resistant hypertension (>3 antihypertensive drug). In a population of patients with a normal course of hypertension, taking 1–2 antihypertensive drug, the level of non-compliance according to the results of TDM did not exceed 10%. Comparison of the TDM method with indirect methods of assessing adherence did not reveal consistency; at the same time, the detection of antihypertensive drug better characterized the clinical problems of patients with arterial hypertension. In clinical practice, direct assessment methods (TDM) can be used to measure adherence in problem patients with uncontrolled hypertension and high cardiovascular risk despite optimal therapy.

Keywords: arterial hypertension, adherence, compliance, antihypertensive drugs, therapeutic drug monitoring

For citation: Leonova MV. On the issue of low adherence of patients to antihypertensive therapy: the use of therapeutic drug monitoring of drugs: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):682–686. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201872

Приверженность (комплаенс) антигипертензивным препаратам (АГП) на протяжении многих лет остается серьезной проблемой в достижении оптимального контроля уровня артериального давления (АД) при ле-

чении артериальной гипертонии (АГ) [1]. Несоблюдение антигипертензивного лечения все чаще признается в качестве основной причины субоптимального контроля АД на популяционном уровне, высокой распространенности

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, чл. Московского регионального отделения организации МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

резистентной гипертензии и высокого экономического бремени для здравоохранения. Важность оптимального контроля АД является одной из главных задач предупреждения сердечно-сосудистых осложнений АГ (инфаркта миокарда, инсульта, почечной недостаточности, смертности) и определяется во всех зарубежных и международных клинических руководствах, при этом частота контролируемой гипертензии среди пациентов с АГ значительно варьирует в популяциях.

Низкая или субоптимальная приверженность лечению рассматривается одной из основных причин плохого контроля АД и невозможности достичь целей лечения у пациентов с АГ. Субоптимальная приверженность включает в себя неспособность начать фармакотерапию, принимать АГП так часто, как это предписано, и продолжать терапию в течение длительного времени [2]. Несколько категорий факторов связано с несоблюдением режима лечения, включая демографические, социально-экономические, сопутствующие медицинские и поведенческие состояния, факторы, связанные с терапией (например, количество таблеток), а также связанные с медицинским персоналом и организацией медицинской помощи. В то же время фактор приверженности лечению относится к модифицируемым, и понимание и анализ факторов, способствующих низкой приверженности, важно для управления несоблюдением режима лечения.

Поэтому среди пациентов, получающих фармакотерапию, оценка приверженности лечению имеет перво-степенное значение [3]. Вместе с тем показатель низкой приверженности антигипертензивной терапии может варьировать от 3 до 86% (в среднем 31,2%), по данным недавнего систематического обзора 24 исследований у пациентов с резистентной к лечению АГ [4].

Отдельное внимание уделяется разработке методов определения комплаенса к лекарственным средствам (ЛС). Известные методы контроля приверженности делятся на не прямые (косвенные) и прямые [3, 5]. Косвенные методы включают анкеты, самоотчеты и дневники пациентов, подсчет таблеток, специальные электронные устройства на флаконах с таблетками, свидетельствующие о приеме препарата. Прямые методы включают проведение терапии под непосредственным наблюдением и измерение концентраций АГП в физиологических жидкостях (кровь и моча).

Наиболее распространены в клинической практике косвенные методы оценки комплаенса, такие как опросы пациентов и мнения врачей, которые могут предоставить информацию о несоблюдении режима лечения. Так, к настоящему времени создано много пациентоориентированных технологий оценки комплаенса к лечению, например универсальные опросники Мориски–Грина, приемлемые для изучения разных фармакотерапевтических групп ЛС, включая антигипертензивную терапию. Несмотря на то, что эти методы легкодоступны, они не всегда валидированы с объективными и надежными прямыми методами оценки комплаенса [6], такими как определение концентрации ЛС в сыворотке крови [4, 7]. Поэтому широкая вариабельность частоты некомплаенса среди пациентов с АГ во многом зависит от конкретного применяемого метода оценки [4].

Терапевтический лекарственный мониторинг для оценки комплаенса к АГП

Измерение концентрации ЛС в крови является перспективным практическим подходом в оценке комплаенса и адаптации доз и схем лечения для отдельных пациентов. Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС) – это объективный высокоточный и широко используемый метод терапевтического мониторинга лекарственных препаратов, который привлек внимание исследователей к оценке приверженности лечению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [8–10].

ВЭЖХ/МС используется в методологии терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), целью которого является оптимизация фармакотерапии пациента путем индивидуализации режима дозирования ЛС на основе измеренной сывороточной концентрации. Но в отличие от стандартной методологии ТЛМ, направленной на выявление высоких или токсических концентраций, использование данного метода для оценки приверженности лечению предполагает выявление, наоборот, низких (предельно низких) концентраций через 12 или 24 ч после приема ЛС. Для этого важно не только получать качественную оценку в детекции ЛС, но адаптировать методики ВЭЖХ/МС к чувствительности нижнего предела количественного определения – минимальных концентраций, которые стало бы возможным использовать в качестве пороговых значений для конкретных препаратов при оценке несоблюдения режима антигипертензивной терапии. Первоначально методики по определению концентраций АГП разработаны для тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и позднее для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, α -блокаторов и других классов [8]. Пациенты с уровнями сывороточной концентрации по крайней мере 1 прописанного АГП ниже минимального предела обнаружения считаются неприверженными лечению. Именно такой методологический подход используется для оценки приверженности пациентов с АГ антигипертензивной терапии [10]. Разработка таких методик в исследовании на небольшой выборке пациентов с АГ ($n=91$) показала, что при качественном анализе (положительные/отрицательные) доля неприверженных составляла 6,6%, тогда как использование количественного анализа до пороговых значений концентраций позволяет более точно выявлять долю неприверженных пациентов до 19,8% [9].

Предложены фармакокинетические расчеты для определения референсных диапазонов концентраций АГП для пациентов, получающих стандартные дозы препаратов [11]. Установление референсных диапазонов сывороточных концентраций для АГП является довольно новым подходом в методике ТЛМ и находится в постоянном развитии. Такой подход может быть использован для выявления пациентов, не соблюдающих режим лечения, а также пациентов с девиантным ответом на АГП из-за фармакокинетических изменений. В недавно опубликованном аналитическом исследовании определены референсные диапазоны сывороточных концентраций 24 наиболее часто используемых АГП 5 основных фармакологических классов в когорте пациентов с АГ, которые могут быть использованы для клинической практики [11]. Неопределяемые концентрации АГП в сыворотке крови свидетельствуют о несоблюдении режима лечения, в то время как значения концентраций ниже референсного диапазона отражают частичную (субоптимальную) приверженность лечению. И лишь отсутствие эффекта АГП на фоне концентраций в рамках референсного диапазона может указывать на истинную резистентность, что потребует замены или добавления препаратов.

Проведение детекции АГП в анализах мочи имеет существенные недостатки, так как некоторые современные препараты имеют большой период полувыведения и могут присутствовать в моче в течение нескольких дней после приема последней дозы, что будет искажать интерпретацию в оценке приверженности. Вместе с тем не все АГП или их метаболиты имеют преимущественно почечную элиминацию и могут привести к ложным оценкам приверженности.

Кроме того, разработаны и валидированы другие прямые методы – качественный метод оценки приверженности АГП, например, по анализу ротовой жидкости [12, 13].

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточной большой опыт по использованию ТЛМ для детекции АГП в приложении к оценке приверженности лечению.

Таблица 1. Обзор результатов исследований по оценке уровня некомплаенса по данным ТЛМ в разных когортах пациентов с АГ

Клиническое исследование, автор, год	Характеристика больных	ТЛМ в крови или моче	Уровень некомплаенса, %	
			полный и частичный некомплаенс*	полный некомплаенс
J. Ceral, 2011 [14]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 150/95 мм рт. ст., прием \geq 3 АГП (n=84)	Кровь, 14 АГП	65,5	34,5
O. Jung, 2013 [15]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст., прием \geq 3 АГП (n=76)	Моча	53	15,3
B. Strauch, 2013 [16]	Резистентная АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст., прием \geq 3 АГП (n=163)	Кровь, 13 АГП	47	23
M. Tomaszewski, 2014 [17]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст., прием \geq 3 АГП (n=208)	Моча, 40 АГП	25	10,1
RESIST-POL Study, E. Florcza, 2015 [18]	Резистентная АГ, САД \geq 140 мм рт. ст. (СМАД), прием \geq 4 АГП (n=36)	Кровь, 19 АГП	86,1	13,9
A. Pandey, 2015 [7]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст., прием \geq 3 АГП (n=47)	Кровь, 15 АГП	51	34
P. Gupta, 2017 [19]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст. (n=676)	Моча, 15 АГП	41,6	14,5
	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст. (n=672)	Кровь, 15 АГП	31,5	12,1
A. Lawson, 2020 [20]	Неконтролируемая АГ, АД \geq 140/90 мм рт. ст., прием \geq 2 АГП (n=300)	Моча, 23 АГП	55,3	20
I. Hamdidouche, 2017 [21]	АГ, прием \geq 1 АГП (n=174)	Моча, 14 АГП	9	2
O. Bergland, 2021 [22]	АГ, прием \geq 2 АГП (n=550)	Кровь, 23 АГП	7,3	–

Примечание. САД – систолическое АД, СМАД – суточное амбулаторное мониторирование АД; *полный некомплаенс – концентрация ни одного из назначенных АГП не выявлена, частичный некомплаенс – концентрация хотя бы 1 из назначенных АГП ниже порога детекции.

Результаты оценки комплаенса в АГП с помощью ТЛМ

За прошедшие годы проведено несколько обсервационных исследований с использованием прямого метода детекции АГП в крови/моче (табл. 1). В большинстве исследований участвовала когорта пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ, которым назначалось более 3 АГП разных фармакологических классов и не достигался контроль уровня АД. Только в двух исследованиях включались пациенты с обычным течением АГ из общей практики, получавшие \geq 1–2 АГП.

Результаты исследований у пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ показали, что несоблюдение режима лечения (низкий комплаенс) встречается более чем 50% случаев с вариабельностью от 25 до 86,1%, причем полный некомплаенс – 10,1–34,5% (см. табл. 1). В первом исследовании J. Ceral и соавт. (2011 г.), используя измерение сывороточных концентраций АГП в качестве показателя приверженности лечению у амбулаторных пациентов с резистентной АГ, у 65,5% выявили частичный или полный некомплаенс [14].

В когортах пациентов с неконтролируемой и/или резистентной АГ выявлены особенности в приверженности разным фармакологическим классам АГП. Так, в исследовании E. Florcza и соавт. показатели приверженности пациентов составили 19,4% для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, 34% для диуретиков, 38% для блокаторов рецепторов ангиотензина, 55% для β -адреноблокаторов и 61,3% для блокаторов кальциевых каналов [18]. В другом исследовании B. Strauch и соавт. наименьший уровень приверженности отмечался к спиронолактону (33%), α -блокаторам (40%) и фуросемиду (50%) [16]. В исследовании A. Lawson и соавт. частота некомплаенса оказалась наиболее высокой к диуретикам (84%), блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и блокаторам кальциевых каналов (86–88%) [20]. Также наиболее низкая приверженность диуретикам наблюдалась в исследовании P. Gupta и соавт.: расчет относительного риска некомплаенса показал относительный риск 1,76 в сравнении с классом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ($p<0,001$) [19]. Низкая приверженность прогрессивно увеличивалась с количеством АГП и таблеток [18–20]. Клинически важный результат получен в исследовании B. Strauch

и соавт., в котором детекция АГП проводилась в двух репрезентативных когортах амбулаторных и госпитализированных пациентов с АГ: у госпитализированных пациентов частота комплаенса по данным сывороточных концентраций достоверно выше, чем среди амбулаторных пациентов (86,2% против 65,4% соответственно; $p<0,001$) [16].

В исследованиях у пациентов с обычным течением АГ уровень некомплаенса оказался существенно меньшим, чем в когорте пациентов с неконтролируемой/резистентной АГ (см. табл. 1). Так, в исследовании I. Hamdidouche и соавт. у пациентов со средним уровнем АД 130/76 мм рт. ст. и частотой контроля АД 75% по данным офисного измерения и 64% при домашнем измерении, которым назначены \geq 1 АГП (среднее число – 2,6 АГП), частота некомплаенса составила всего 9% (однако детекция проводилась по моче, а не крови), и это преимущественно пациенты с плохо контролируемой АГ (65%) [21]. В другом исследовании O. Bergland и соавт. у пациентов с АГ, имевших в 1/2 случаев неконтролируемое АД на фоне приема \geq 2 АГП, распространенность несоблюдения режима лечения по концентрации препарата в сыворотке крови составила 7,3% [22]. Среди группы пациентов с некомплаенсом назначено больше ежедневных таблеток АГП (2,5 против 2,1, $p<0,01$) и общего количества ежедневных таблеток (5,5 против 4,4, $p=0,03$); при этом частота назначения фиксированных комбинированных АГП оказалась ниже среди неприверженных лечению пациентов (45,0% против 67,1%, $p<0,01$).

Возможными объяснениями столь низкой частоты случаев некомплаенса у пациентов в этих двух исследованиях может быть более благоприятное клиническое течение АГ, а также высокая частота приема фиксированных комбинаций АГП (52 и 65% соответственно), что значительно снижает нагрузку таблетками. Кроме того, дополнительный анализ приверженности разным фармакологическим классам АГП в этих двух исследованиях у пациентов с обычным течением АГ не выявил значимых различий.

Почти во всех исследованиях проводилась оценка значимости клинических факторов среди пациентов с некомплаенсом по данным детекции АГП. Как и ранее показано, у пациентов с низким комплаенсом гораздо чаще отмечались избыточная масса тела, гипертрофия миокарда левого желудочка, микроальбуминурия и снижение почечной функции, а также метаболический синдром и диабет.

Сопоставление прямого и непрямых методов оценки комплаенса к АГП

В трех исследованиях проведено сопоставление результатов прямого метода оценки с помощью определения концентрации АГП (ТЛМ) и непрямых методов оценки приверженности лечению у пациентов с АГ.

В исследовании А. Pandey и соавт. впервые проводилось сравнение результатов ТЛМ сывороточных концентраций АГП с непрямым методом оценки с помощью широко используемого и валидированного инструмента – Шкалы приверженности лечению Мориски (Morisky Medication Adherence Scale) у 47 пациентов с резистентной АГ [7]. Применен модифицируемый опросник ММАС-8, который вместо 4 включает 8 пунктов измерения приверженности лечению [23]. Как описано выше, в 51% случаев выявлен некомплаенс по данным ТЛМ, тогда как по шкале ММАС-8 у 26% пациентов отмечена низкая приверженность (<6 баллов), у 34% – средняя приверженность (6–8 баллов) и у 40% – высокая приверженность (8 баллов). При этом только 1/3 пациентов с некомплаенсом по данным ТЛМ утвердительно ответили на вопрос о пропуске приема таблеток. Доли пациентов с низкой, средней и высокой приверженностью одинаково представлены в группах с комплаенсом и некомплаенсом по данным ТЛМ. Используя пороговую точку ММАС-8 ≤ 6 баллов в качестве меры приверженности, установлено, что чувствительность данного непрямого метода составляет лишь 26% в сравнении с прямым методом ТЛМ.

В другом более крупном исследовании I. Hamdidouche и соавт. у 174 пациентов с обычным течением АГ сравнение результатов ТЛМ по анализам в моче проводили со стандартной шкалой Мориски (ММАС-4) [21]. Оказалось, что по данным ММАС-4 доля неприверженных (>0 баллов) составила 15% против 7% по результатам ТЛМ; лишь у 2 (1,1%) пациентов отмечалось совпадение статуса некомплаенса по данным прямого и непрямого методов оценки. Среди приверженных лечению пациентов, по данным ММАС-4, 7,8% показали некомплаенс при детекции концентраций АГП в моче. Кроме того, различий по уровню офисного АД в группах приверженных и неприверженных по данным ММАС-4 не наблюдалось, тогда как в группе некомплаенса при ТЛМ отмечен достоверно более высокий уровень офисного АД в сравнении с комплаентной группой (146/77 против 131/73 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,02$). Таким образом, не показано наличие соответствия в приверженности пациентов с АГ между детекцией АГП в моче и опросником ММАС-4; опросник Мориски оказался менее точным методом.

Несмотря на разные методологические особенности детекции АГП (кровь или моча), в обоих исследованиях непрямо́й оценка приверженности лечению пациентов с АГ с помощью шкалы Мориски не показала согласованности с данными ТЛМ.

В третьем исследовании (национальное многоцентровое исследование поперечным срезом) О. Bergland и соавт. в норвежской популяции пациентов с обычным течением АГ ($n=550$) проводили сопоставление результатов оценки приверженности АГП по концентрации препарата в сыворотке крови с двумя непрямыми методами – опросом пациентов и опросом врачей [22]. Опрос пациентов основан на письменном заполнении самоотчета по вопросу: «Я принимаю лекарства от кровяного давления, как согласовано с моим врачом» с вариантами ответа: «никогда», «редко», «в основном» или «всегда». Опрос врача-исследователя включал структурированное интервью с пациентом и определением АГП и количества таблеток в день, а также интуитивный прогноз о приверженности до измерения АД. Результаты детекции АГП выявили 40 (7,3%) пациентов с несоблюдением режима лечения, у которых отмечены более высокое офисное диастолическое АД (90 мм рт. ст. против 83 мм рт. ст., $p < 0,01$), дневное диастолическое АД

(85 мм рт. ст. против 80 мм рт. ст., $p < 0,01$) и большее количество ежедневных таблеток АГП. По данным косвенных методов оценки приверженности лечению, 53 (9,6%) пациента сообщили о несоблюдении режима лечения, из них только 7 (13,2%) пациентов имели совпадение с данными детекции АГП. По данным оценки врачей-исследователей, у 69 (12,5%) пациентов заподозрен некомплаенс, но только 17 (24,6%) из этих пациентов имели совпадение с данными детекции АГП. Причем неприверженные пациенты, выявленные непрямыми методами оценки, не показали никаких значительных различий в схемах лечения.

Таким образом, в данном исследовании также не установлено согласованности между прямым методом детекции АГП в крови и непрямыми методами оценки пациентами и врачами.

Заключение

Оценка приверженности лечению у пациентов с АГ имеет важное клиническое значение для реализации задачи оптимального контроля уровня АД. В течение длительного времени в клинической практике применяются косвенные методы оценки, которые представлены большим многообразием, простотой и удобством. Регулярные опросы пациентов и использование опросников могут способствовать установлению благоприятных отношений между пациентом и его/ее врачом. Они также могут помочь клиницистам выявить пациентов, которым требуется дополнительное консультирование для улучшения приверженности лечению АГП. В некоторых случаях среди пациентов с явно неконтролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на оптимальную терапию, большой интерес для измерения приверженности могут представлять прямые методы оценки. Разработаны методологические подходы к применению ТЛМ для изучения приверженности антигипертензивной терапии, показавшие возможность объективной оценки. Применение ТЛМ для АГП показало высокую частоту некомплаенса среди пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ, и не всегда у этих пациентов имелись различия по влияющим факторам в сравнении с комплаентными больными, что предполагает наличие иных причин неэффективности лечения (истинной резистентности), тем более что у пациентов с обычным течением АГ прямым методом установлена относительно небольшая доля некомплаенса. При этом в исследованиях по сопоставлению прямого метода оценки приверженности по детекции АГП с непрямыми методами не показано наличие взаимосвязи между ними. Зачастую среди комплаентных пациентов по данным опросников выявлялись пациенты с полным или частичным некомплаенсом после детекции препаратов. Большие расхождения между прямыми и косвенными методами оценки приверженности иллюстрируют сложность выявления пациентов, не соблюдающих режим приема АГП. Однако в группах пациентов, не соблюдавших режим лечения, выявленных при определении концентраций АГП методом ТЛМ, показано большее подтверждение более высоким уровнем АД, большим количеством препаратов и таблеток, но также меньшей частотой фиксированных комбинаций.

Преимуществом ТЛМ при изучении приверженности лечению является снижение возможности манипулирования результатами со стороны пациента, которые возможны при непрямо́й оценке.

Количественное измерение концентраций АГП в сыворотке крови при помощи ТЛМ имеет дополнительные преимущества. Так, результаты позволяют понять, создают ли предписанные дозы лекарств адекватные уровни концентраций. Таким образом, использование ТЛМ может способствовать выявлению измененного метаболизма ЛС, например из-за полиморфизма системы ферментов CYP. Это может быть подтверждено дальнейшими фармакогенети-

ческими исследованиями. Вследствие индивидуальных фармакогенетических полиморфизмов сниженный эффект принимаемых АГП может привести к недостаточному снижению АД, в то время как концентрация препарата в сыворотке крови выше терапевтического уровня с большей вероятностью вызовет побочные эффекты, что может способствовать снижению приверженности лечению.

Таким образом, измерение концентрации ЛС в сыворотке с помощью ТЛМ и интерпретирование в свете установленных референсных диапазонов вместе с измерениями АД и другими клиническими данными могут помочь выявить пациентов, не соблюдающих режим лечения, и корректировать антигипертензивную терапию, когда появляются отклонения гипотензивного эффекта в соответствии с концепцией персонализированной медицины.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(4):579-87. DOI:10.1097/HJH.0000000000002294
- Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220
- Eskäs PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2016;25(4):199-205. DOI:10.3109/08037051.2015.1121706
- Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(12):2346-57. DOI:10.1097/HJH.0000000000001502
- Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens.* 2017;35:1133-44. DOI:10.1097/HJH.0000000000001299
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Pandey A, Raza F, Velasco A, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(6):420-6.e2. DOI:10.1016/j.jash.2015.04.004
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834-5. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Punt AM, Stienstra NA, van Kleef MEA, et al. Screening of cardiovascular agents in plasma with LC-MS/MS: a valuable tool for objective drug adherence assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019;1121:103-10. DOI:10.1016/j.jchromb.2019.05.013
- Wagmann L, Vollmer AC, Lauder L, et al. Assessing adherence to antihypertensive medication by means of dose-dependent reference plasma concentration ranges and ultra-high performance liquid chromatography-ion trap mass spectrometry analysis. *Molecules.* 2021;26(5):1495. DOI:10.3390/molecules26051495
- Rognstad S, Soraas CL, Bergland OU, et al. Establishing serum reference ranges for antihypertensive drugs. *Ther Drug Monit.* 2020;43(1):116-25. DOI:10.1097/FTD.0000000000000806
- Richter LHJ, Jacobs CM, Mahfoud F, et al. Development and application of a LC-HRMS/MS method for analyzing antihypertensive drugs in oral fluid for monitoring drug adherence. *Anal Chim Acta.* 2019;1070:69-79. DOI:10.1016/j.aca.2019.04.026
- Lauder L, Ewen S, Kunz M, et al. Adherence to antihypertensive drugs assessed by hyphenated high-resolution mass spectrometry analysis of oral fluids. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e014180. DOI:10.1161/JAHA.119.014180
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87-90. DOI:10.1038/hr.2010.183
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766-74. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835e2286
- Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens.* 2013;31(12):2455-61. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283652c61
- Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063
- Florczak E, Tokarczyk B, Warchol-Celińska E, et al. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):65-72. DOI:10.20452/pamw.2648
- Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2017;69(6):1113-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729
- Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2020;38(6):1165-73. DOI:10.1097/HJH.0000000000002398
- Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017;35(9):1891-8. DOI:10.1097/HJH.0000000000001402
- Bergland OU, Halvorsen LV, Soraas CL, et al. Detection of nonadherence to antihypertensive treatment by measurements of serum drug concentrations. *Hypertension.* 2021;78(3):617-28. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17514
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:348-54. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска

И.Н. Ляпина^{✉1,2}, Т.Н. Зверева^{1,2}, Т.В. Мартынюк^{3,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Разработки в сфере специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и новых стратегий комбинированной терапии/эскалации методов лечения за последнее десятилетие позволили значительно улучшить контроль заболевания, замедлить его прогрессирование, повысить качество жизни и выживаемость пациентов. В рамках данного обзора проводится детальное обсуждение современных стратегий ЛАГ-специфической терапии, доступной на территории Российской Федерации, у пациентов с классической и неклассической ЛАГ, не достигающих целей лечения и сохраняющих промежуточный риск прогрессирования заболевания/летальности.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, промежуточный риск летальности, ЛАГ-специфическая терапия, начальная комбинированная терапия

Для цитирования: Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):688–695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review

Irina N. Lyapina^{✉1,2}, Tatiana N. Zvereva^{1,2}, Tamila V. Martynyuk^{3,4}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Advancements in the specific therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) and new combination therapy strategies and escalation treatment over the past decade have significantly improved disease control, slowed its progression, and improved quality of life and patient survival. This review provides a detailed discussion of current strategies for PAH-specific therapy available in the Russian Federation for patients with classical and non-classical PAH who fail to achieve treatment goals and remain at intermediate risk of disease progression/mortality.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, intermediate risk of mortality, PAH-specific therapy, initial combination therapy

For citation: Lyapina IN, Zvereva TN, Martynyuk TV. Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):688–695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ляпина Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. реабилитации отд. клин. кардиологии, врач-кардиолог Центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отд-ния ФГБНУ НИИ КПССЗ, ФГБОУ ВО КемГУ. E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Зверева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц., нач. научно-образовательного отд., врач-кардиолог Центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отд-ния ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГУ. E-mail: zverev25@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2233-2095

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

✉ **Irina N. Lyapina** – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Tatiana N. Zvereva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. E-mail: zverev25@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2233-2095

Tamila V. Martynyuk – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся ремоделированием легочного артериального сосудистого русла и, как следствие, структурно-функциональными нарушениями правого желудочка, что обуславливает неблагоприятный прогноз пациентов при несвоевременном назначении ЛАГ-специфической терапии.

Согласно национальным и Евразийским рекомендациям ЛАГ гемодинамически представлена повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) выше 3 единиц (ед.) Вуда, отражая прекапиллярное поражение легочного сосудистого русла с уровнем давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и ниже в покое по данным катетеризации правых отделов сердца при условии исключения других причин прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) [1, 2].

Еще на 6-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2018 г. предложено пересмотреть гемодинамическое определение ЛГ, и в конце августа 2022 г. измененные критерии ЛГ были одобрены и представлены в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Пороговое значение срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. снижено до уровня срДЛА > 20 мм рт. ст. в целом для всех пациентов с ЛГ. Для ЛАГ уровень ЛСС > 3 ед. Вуда снижен до ЛСС > 2 ед. Вуда, уровень давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и меньше остался прежним [3].

Важно отметить, что при этом эффективность терапии у пациентов с заболеванием легочных сосудов и срДЛА 21–24 мм рт. ст. и/или ЛСС в пределах 2–3 ед. Вуда остается неизвестной. Все более ранние клинические исследования включали пациентов с срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда.

Разработки в сфере ЛАГ-специфической терапии и новых стратегий комбинированной терапии/эскалации методов лечения за последнее десятилетие позволили значимо улучшить контроль заболевания, замедлить его прогрессирование, повысить качество жизни и выживаемость пациентов с ЛАГ.

Еще 30 лет назад медиана выживаемости пациентов с неизвестным генезом ЛАГ (идиопатической ЛАГ – ИЛАГ) после верификации диагноза составляла 2 года 8 мес, в то время как при наличии IV функционального класса (ФК) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у данных пациентов медиана выживаемости составляла только 6 мес [4].

В эру современной ЛАГ-специфической терапии согласно данным зарубежного регистра REVEAL средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ возросла до 7 лет с выживаемостью 91% спустя 1 год наблюдения, 74 и 65% – к 3 и 5-му годам наблюдения с момента верификации диагноза [5]. Данные российского регистра демонстрируют следующие уровни выживаемости для пациентов с ЛАГ к 1, 3 и 5-му годам наблюдения: 98,9, 94,1 и 86% соответственно. Различия могут быть обусловлены тем, что в российский регистр включены более 1/3 (36%) пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (в регистре REVEAL – 10% таких пациентов), которые имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани, 19,5% которых включены в национальный регистр (в регистре REVEAL – 31% таких лиц) [6].

Вместе с тем данные международных регистров свидетельствуют, что за последние 10 лет портрет пациентов с ЛАГ изменился, они стали старше на момент установления диагноза и имеют более обширный спектр сопутствующей патологии [7–10]. Так, по данным английского регистра и регистра Соединенных Штатов Америки REVEAL, европейского регистра COMPERA, сформированных за последние 10 лет, средний возраст на момент верификации диа-

гноза у пациентов с ЛАГ превышает 50 лет [9], тогда как, по данным российского регистра, средний возраст пациентов с ЛАГ – 42,7 года [6].

В более старшей возрастной группе у пациентов с ЛАГ, а также у лиц с тяжелой сопутствующей патологией выживаемость ниже. Согласно данным регистра COMPERA у пациентов с ИЛАГ старше 65 лет на момент верификации диагноза одногодичная и трехлетняя выживаемость составили 90 и 68% [7, 10]. При этом результаты шведского регистра демонстрируют более низкие уровни выживаемости у пациентов с ЛАГ с медианой возраста 67 лет на момент постановки диагноза (одногодичная – 85%, трехлетняя – 71% и пятилетняя – 59%) при наличии у данной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий [10].

Действительно, наличие компонентов таких коморбидных патологий, как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам, которые вызывают более тяжелые гемодинамические нарушения у пациентов с ЛАГ [11].

Вследствие более тяжелого статуса возрастных и коморбидных пациентов с ЛАГ на момент верификации диагноза подходы к выбору терапии и ее объема разнятся по сравнению с пациентами с классической ЛАГ, однако цели терапии являются едиными для всех пациентов с ЛАГ.

Цели терапии пациентов с ЛАГ

Целью терапии у данной когорты пациентов является достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летального исхода (меньше 5% в течение 1 года) с учетом комплекса всех критериев: I–II ФК по ВОЗ и дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) более 440 м; пиковое потребление кислорода более 15 мл/мин/кг (более 65% предполагаемого) и вентиляционный эквивалент по углекиислому газу ниже 36 согласно данным спирометрии; нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии сердца; среднее давление в правом предсердии (ДПП) менее 8 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) более 2,5 л/мин/м², насыщение смешанной венозной крови кислородом более 65% по данным катетеризации правых отделов сердца (табл. 1) [1, 2].

В когорте пациентов с ЛАГ и низким риском уровень смертности в течение 1 года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9% и с высоким риском – 21,2% [12].

Достижение цели лечения зависит от множества факторов: времени, прошедшего от дебюта симптомов до верификации диагноза и старта лечения; тяжести состояния пациента на момент верификации диагноза; демографического и коморбидного статуса пациента; своевременного назначения ЛАГ-специфической терапии в нужном объеме; переносимости терапии и комплаентности лечению; опыта врача.

До 80% пациентов с ИЛАГ в возрасте от 18 до 45 лет достигают низкого риска летального исхода на фоне ЛАГ-специфической терапии, тогда как достижение целей лечения у пациентов старше 65 лет наблюдается лишь в 20% случаев, а у пациентов старше 75 лет – менее чем в 10% [13].

В работе российских авторов показано, что на момент верификации диагноза ИЛАГ мужчины достоверно чаще имеют высокий риск (90%) в сравнении с женщинами (61%). Продемонстрировано также и то, что пациенты с верификацией ИЛАГ в возрасте 50 лет и старше значимо реже достигают целей лечения после преодоления медианы в 26,5 мес от начала терапии, чем пациенты моложе 50 лет [14].

Таблица 1. Шкала стратификации риска летального исхода пациентов с ЛАГ

Параметры риска	Низкий риск – меньше 5%	Промежуточный риск – 5–10%	Высокий риск – больше 10%
Клинические признаки хронической сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкое	Повторные
ФК	I, II	III	IV
Диагностика Т6МХ	Больше 440 м	165–440 м	Меньше 165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик.>15 мл/мин/кг	VO ₂ пик. 11–15 мл/мин/кг	VO ₂ пик.<11 мл/мин/кг
	VE/VCO ₂ <36 л/мин	VE/VCO ₂ 36–44,9 л/мин	VE/VCO ₂ ≥45
BNP/NT-proBNP	BNP<50 нг/мл	BNP 50–300 нг/мл	BNP>300 нг/мл
	NT-proBNP<300 нг/мл	NT-proBNP 300–1400 нг/мл	NT-proBNP>1400 нг/мл
Эхокардиография/компьютерная томография/магнитно-резонансная томография	Площадь ПП<18 см ²	Площадь ПП 18–26 см ²	Площадь ПП>26 см ²
	Отсутствие выпота в перикарде	Отсутствие или минимальное количество перикардиального выпота	Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП<8 мм рт. ст.	ДПП 8–14 мм рт. ст.	ДПП>14 мм рт. ст.
	СИ≥2,5 л/мин/м ²	СИ 2,0–2,4 л/мин/м ²	СИ<2,0 л/мин/м ²
	SvO ₂ >65%	SvO ₂ 60–65%	SvO ₂ <60%

Примечание. ПП – правое предсердие.

В пилотном исследовании российских авторов у пациентов с ИЛАГ без коморбидной патологии достоверно реже наблюдался высокий риск летального исхода после преодоления медианы наблюдения в 13 мес на фоне ЛАГ-специфической терапии (47,83%), в то время как лица с ИЛАГ и индексом массы тела 25 кг/м² и больше, артериальной гипертензией, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена имели высокий риск летального исхода в 88% случаев спустя 13 мес наблюдения [11].

Таким образом, высокая смертность у пожилых пациентов с ЛГ, вероятно, может быть связана как с коморбидным статусом и уникальным фенотипом заболевания, так и с рядом особенностей, обусловленных различными подходами к лечению и нестандартным ответом на специфическую терапию [15–17].

По данным российских и международных регистров, до 70% пациентов на момент постановки диагноза имеют III ФК по ВОЗ и соответствуют промежуточному риску развития летального исхода [6, 18–20]. Сроки назначения ЛАГ-специфической терапии с момента верификации диагноза и ее объем напрямую ассоциируются с характером течения ЛАГ и прогнозом пациентов [21, 22].

В условиях российской клинической практики актуальным является вопрос выбора ЛАГ-специфической терапии для пациентов промежуточного риска с позиций доказательной медицины и существующих возможностей. Приоритетными задачами в лечении ЛАГ являются минимизация симптомов, улучшение функциональных возможностей, замедление прогрессирования заболевания и продление жизни [23, 24].

Современная концепция выбора терапевтических опций у пациентов с ЛАГ промежуточного риска. Роль стартовой комбинированной терапии

Патобиологическая основа ЛАГ включает множество различных молекулярных механизмов, которые регулируют патогенное ремоделирование легочных сосудов. В настоящий момент в Российской Федерации доступны и рекомендуются к клиническому использованию у пациентов с ЛАГ 7 лекарственных средств: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) – силденафил; антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР) – бозентан, мацитант, амбризентан; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуат; препараты, влияющие на путь простаглицина – ингаляционный илопрост и селексипаг [1, 2].

Выбор препарата может зависеть от множества факторов, включая статус одобрения, способ введения, профиль побочных эффектов, потенциальное взаимодействие с фоновой терапией, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, опыт врача и стоимость препарата [1, 2, 25].

Современные руководства по терапии ЛАГ особо подчеркивают ценность терапии, направленной более чем на одно патогенетическое звено. С учетом того что в патогенезе ЛАГ принимают участие множественные сигнальные пути, воздействие на два и более из них является важнейшим терапевтическим подходом, а комбинация препаратов, направленных на разные пути, становится новым стандартом лечения ЛАГ [1–3].

Для оценки тяжести пациента с впервые диагностированной ЛАГ и выбора стратегии ЛАГ-специфической терапии используют многопараметрический подход стратификации риска с помощью неинвазивных и инвазивных критериев (табл. 1) для определения низкого, среднего или высокого риска летальности [1, 2]. В зависимости от статуса риска несколько препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, которые влияют на пути эндотелина, оксида азота и простаглицина, могут использоваться в рамках различных стратегий, включающих как монотерапию у отдельной группы пациентов, так и комбинированную терапию. Дальнейшая оптимизация ЛАГ-специфической терапии требуется в случае, если статус низкого риска не будет достигнут в ходе последующей динамической оценки. Пациенты, достигшие низкого риска на фоне назначенной ЛАГ-специфической терапии, должны продолжать выбранное лечение и проходить тщательную оценку в рамках сформированного плана последующего наблюдения для своевременного выявления признаков прогрессирования заболевания.

Методика оценки с помощью 3 неинвазивных критериев низкого риска (I или II ФК, Д6МХ>440 м, NT-proBNP<300 нг/л или BNP<50 нг/л), предложенная специалистами Французского национального регистра ЛАГ на основе анализа post-hoc в исследовании GRIPHON, может быть использована для динамического наблюдения пациентов, особенно при их исходно низком риске на момент верификации диагноза [26].

М. Ноерг и соавт. также проанализировали возможность использования тех же 3 неинвазивных критериев риска (ФК, Д6МХ, NT-proBNP или BNP) у 579 пациентов с ИЛАГ из регистра COMPERA и подтвердили, что лица с 3 критериями низкого риска имеют благоприятный прогноз: выживаемость, свободная от трансплантации, в течение 5 лет составляет 95–97% [27].

В рекомендациях ЕОК и ЕРО по диагностике и лечению ЛГ 2022 г. шкалу с 3 неинвазивными критериями рекомендуется использовать для динамической оценки риска у пациентов с ЛАГ [3]. Соответственно, рутинный контроль показателей гемодинамики может не требоваться пациентам, у которых достигнуты и сохраняются все 3 неинвазивных критерия низкого риска.

Абсолютной целью лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса низкого риска, который обычно ассоциирован с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам, хорошим качеством жизни, хорошей функцией правого желудочка и низким риском летальности [1–3]. При этом достижение низкого риска через 1 год терапии ассоциируется с благоприятным долгосрочным прогнозом, независимо от исходного уровня риска [28].

Если у пациентов не наблюдается адекватный ответ на лечение (например, они утрачивают или не достигают статуса низкого риска в ходе наблюдения), следует интенсифицировать терапию для поддержания или достижения статуса низкого риска.

Двойная и тройная комбинированная терапия поддерживается надежными доказательствами и рекомендуется почти всем пациентам, имеющим промежуточный/высокий риск. Именно исходная комбинированная терапия является выбором для пациентов, ранее не получавших лечения. Монотерапия у таких больных больше не считается целесообразной за исключением особых случаев. В современных реалиях ниша начальной монотерапии ограничивается отдельной когортой пациентов. Она может быть использована у пациентов с положительным ответом на острую фармакологическую пробу, у лиц, принимавших антагонисты кальция в анамнезе, со стабильным положительным ответом на терапию и низким риском (I или II ФК по ВОЗ, стойкое гемодинамическое улучшение у пациентов с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной с приемом аноректиков ЛАГ); у людей пожилого возраста (старше 75 лет), которые имеют высокий риск развития заболевания левых отделов сердца (например, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца или мерцательную аритмию); у пациентов с подозрением на легочную веноокклюзионную болезнь или легочный капиллярный гемангиоматоз; при очень легкой форме заболевания (ФК I по ВОЗ и ЛСС в пределах от 3 до 4 ед. Вуда, нормальная функция правого желудочка по данным эхокардиографии); в случаях, когда комбинированная терапия ассоциирована с непереносимыми побочными эффектами. [24, 29]. Во всех других случаях именно начальная комбинированная терапия является стратегией выбора на момент верификации диагноза у пациентов с ЛАГ.

Преимуществом комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на разные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания лекарственных средств определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Алгоритм терапии ЛАГ, изложенный в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г., разработан для пациентов с классической ЛАГ, то есть для преимущественно молодых лиц без клинически значимых кардиопульмональных коморбидных состояний/заболеваний. Данный алгоритм дополнен на консенсусной конференции в Кельне с учетом различных фенотипов пациентов с ЛАГ в западных странах. Эксперты Кельнского консенсуса в 2018 г. предложили начальную двойную пероральную специфическую терапию для лечения лиц с классической формой ЛАГ без коморбидных состояний при исходно низком или промежуточном риске, а при высоком риске – стартовую тройную терапию, включающую внутривенные простаноиды [28, 30].

Под начальной подразумевается безотлагательная комбинированная терапия АЭР+ИФДЭ5 или АЭР + стимуля-

тор рГЦ. Начальная тройная комбинированная терапия представлена АЭР+ИФДЭ5 или стимуляторами рГЦ + внутривенные или подкожные дериваты простаглицлина. Однако стоит отметить, что на территории РФ существует только ингаляционная форма дериватов простаглицлина, представленная илопростом и пероральным препаратом, влияющим на путь простаглицлина, – селексипагом.

Когда первоначальный подход к лечению не приводит к статусу низкого риска, рекомендуется переход на тройную комбинированную терапию в соответствии с национальными рекомендациями или на двойную комбинацию в случае предшествующей монотерапии [1, 2]. Последовательные комбинации мацитентана и силденафила [31], риоцигуата и бозентана [32], а также селексипага и АЭР/ИФДЭ-5 [33] имеют самые высокие рекомендации и доказательства. Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана [34]. Для когорты пациентов с классической ЛАГ II–III ФК, с низким или умеренным риском, не достигших улучшения и/или имеющих побочные эффекты от ИФДЭ-5, может быть рассмотрена оптимизация терапии в виде перехода с ИФДЭ-5 на стимулятор рГЦ – риоцигуат [30, 35–38].

Следует также рассмотреть вопрос о включении пациента в лист ожидания трансплантации легких при недостижении целей лечения или на фоне исчерпания возможностей назначенной комбинированной терапии в максимально переносимых дозах.

Для пациентов с ЛАГ с заболеваниями легких, наличием 3 и больше факторов риска патологии левого желудочка (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения с индексом массы тела больше 30 кг/м², дилатации левого предсердия, фибрилляции предсердий) в качестве 1-го выбора рассматривается специфическая монотерапия с дальнейшей эскалацией, при необходимости – под контролем переносимости.

У данного типа пациентов с неклассической ЛАГ, часто пожилых, с сердечно-сосудистыми и/или легочными коморбидными состояниями/заболеваниями эффективность и переносимость ЛАГ-специфических препаратов недостаточна изучена. Риск возможных нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, может быть повышен, в том числе до развития отека легких у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Это также справедливо для различных видов комбинированной терапии, поэтому монотерапия рекомендуется как начальный вариант лечения для данной группы больных. И для всех пациентов с ЛАГ необходима оптимизация поддерживающей терапии, включая персонифицированную программу реабилитации [25].

Обзор доказательной базы, посвященной оценке эффективности и безопасности стартовой терапии различными комбинациями препаратов, зарегистрированных в РФ

Комбинацию АЭР с ИФДЭ-5 (силденафилом) изучали в нескольких немногочисленных клинических исследованиях, различавшихся по дизайну и представивших разноречивые данные в отношении эффективности терапии и долгосрочного прогноза пациентов с ЛАГ. Во французском ретроспективном исследовании оценивали эффективность комбинации препаратов бозентана и силденафила или тадалафила и амбризентана с силденафилом или тадалафилом. Большинство пациентов перевели с силденафила на препарат тадалафил (ИФДЭ5, не зарегистрированный в РФ) в связи с лучшей переносимостью и более удобной схемой приема [39]. Учитывая ограниченность доказательной базы, для лучшего понимания возможностей терапии комбинацией бозентана и силденафила целесообразно рассмотреть ряд работ, посвященных последовательному назначению препаратов.

В исследовании COMPASS-2 статистически значимого влияния на первичные конечные точки (подтвержденное

ухудшение течения ЛАГ/смерть) при добавлении терапии бозентаном к силденафилу не зарегистрировано [40]. В исследовании NCT00323297 также не получено убедительных данных, которые бы свидетельствовали в пользу эффективности последовательной комбинации силденафила и бозентана, что может быть обусловлено лекарственным взаимодействием со снижением концентрации силденафила, опосредованным цитохромом P450 [41]. Поэтому в современных рекомендациях комбинацию препаратов силденафила и бозентана не рекомендуют к использованию для снижения риска заболеваемости/смертности пациентов с ЛАГ (III В) [3].

Продолжая освещение темы комбинации АЭР и силденафила, стоит упомянуть исследование A. Rinaldi и соавт., в котором проводили ретроспективное сравнение групп пациентов с ЛАГ, получавших комбинированную терапию бозентаном с силденафилом и мацитентаном с силденафилом, а также монотерапию данными лекарственными препаратами. Эффективность комбинированной схемы лечения достоверно превосходила монотерапию, однако значимых различий между комбинациями с различными АЭР не выявлено [42].

Научно-исследовательская информация о комбинации АЭР амбризентана и силденафила представлена единичными сообщениями, она не прошла рандомизированного клинического изучения, которое позволило бы оценить ее эффективность и безопасность [39].

Комбинация амбризентана с риоцигуатом изучена у немногочисленных групп пациентов с ЛАГ. С. Thornton и соавт. опубликовали данные исследования 12 пациентов с впервые диагностированной ЛАГ, в котором стартовая комбинированная терапия риоцигуатом и амбризентаном значимо улучшала гемодинамические и эхокардиографические показатели функции правого желудочка [43]. Исследование 20 пациентов с ЛАГ, выполненное J. Weatherald и соавт. в 2022 г., говорит в пользу улучшения показателей ЛСС при использовании комбинации амбризентана с риоцигуатом спустя 4 мес терапии [44].

Клинический и гемодинамический эффекты комбинации мацитентана с риоцигуатом в качестве стартовой терапии у пациентов с ЛАГ оценивались в открытом исследовании R. Sulica и соавт. Полученные данные подтверждают благоприятный профиль эффективности комбинированной терапии мацитентана и риоцигуата, демонстрируя клиническое, гемодинамическое и функциональное улучшение без значимого усиления побочных эффектов [45].

Важно учитывать различия между препаратами при формировании комбинаций и обращать внимание на межлекарственные взаимодействия. Так, бозентан, одобренный к использованию в 2007 г., не обладает селективностью в отношении взаимодействия с эндотелиновыми рецепторами ET A и ET B. Мацитентан, одобренный в 2013 г., несмотря на блокирующий эффект в отношении обоих типов рецепторов, имеет избирательность к рецепторам ET A, что определяет способность поддерживать потенциальные положительные эффекты, опосредованные рецепторами ET B. Амбризентан, зарегистрированный в 2007 г., обладает еще более высокой избирательностью. Соотношение селективности для рецептора ET A различается среди АЭР: 20:1 для бозентана, 50:1 для мацитентана и 200:1 для амбризентана.

Еще одна отличительная особенность амбризентана – отсутствие значительного влияния на фармакодинамику сопутствующих препаратов для пациентов с ЛАГ (например, варфарина, силденафила, тадалафила, кетоконазола) [46]. Комбинация амбризентана с тадалафилом продемонстрировала благоприятный эффект в исследовании AMBITION и в настоящее время является единственной комбинацией, одобренной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и руководством American College of

Chest Physicians [47] в качестве начальной терапии для пациентов низкого/промежуточного риска. Проблема состоит в том, что в РФ препарат тадалафил не зарегистрирован для лечения ЛАГ, а данные исследования нельзя экстраполировать на другое доступное лекарственное средство из класса ИФДЭ5, силденафил.

Препараты, влияющие на патогенетический путь оксида азота (NO), также имеют значимые различия в механизме действия. Так, эффект ИФДЭ-5 силденафила и тадалафила зависит от эндогенной продукции NO, а при длительном течении ЛАГ имеет место ее крайне выраженное угнетение, и ингибирование деградации циклического гуанозинмонофосфата не оказывает необходимого эффекта [48]. За счет двойного механизма действия, не зависящего от исходной концентрации NO, стимулятор рГЦ риоцигуат является выбором при оптимизации терапии пациентов с ЛАГ, которые не достигают целей лечения/имеют неадекватный ответ на терапию ИФДЭ5, что продемонстрировано в открытом рандомизированном исследовании REPLACE, проведенном в 22 странах мира. Переход на риоцигуат может служить стратегическим вариантом для эскалации лечения пациентов с промежуточным риском, получающих только ИФДЭ-5 или комбинированную терапию ИФДЭ-5 в сочетании с АЭР [37, 38].

Патогенетический путь простаглицина традиционно считался резервным ввиду трудности пути введения препаратов данной группы. Существует ряд работ, отражающих синергическое взаимодействие силденафила с илопростом. Н. Wilkens и соавт. отметили положительные гемодинамические эффекты при кратковременном применении данной комбинации у пациентов с ИЛАГ III–IV ФК по ВОЗ [49]. Н. Ghofrani и соавт. описали значимую эффективность комбинации силденафила и илопроста в сравнении с суммой эффектов от монотерапии каждым препаратом. Авторы предположили, что потенцирование действия илопроста обусловлено способностью силденафила препятствовать деградации циклического аденозинмонофосфата наравне с циклическим гуанозинмонофосфатом, что увеличивает терапевтический период илопроста [50].

Появление перорального препарата, влияющего на путь простаглицина, – селексипага, вероятно, внесет изменения в сложившиеся подходы к лечению [51]. Однако исследование TRITON [52], посвященное оценке безопасности и эффективности начальной тройной пероральной терапии селексипагом, мацитентаном и тадалафилом (n=123) по сравнению с начальной двойной пероральной терапией мацитентаном и тадалафилом (n=124) у пациентов с ЛАГ, не показало существенной разницы между двумя стратегиями лечения, продемонстрировав равнозначное снижение уровня ЛСС в двух группах.

Заключение

Изменение подходов к лечению и более раннее назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии, безусловно, отразится на улучшении выживаемости пациентов с ЛАГ [53]. Так, однолетняя и трехлетняя выживаемость в регистре REVEAL [5] и во французском регистре [54] до начала широкого использования комбинированной терапии составляла 85 и 87% соответственно и 68 и 67% соответственно. Однако в современном анализе, включившем 97 пациентов с недавно диагностированной ЛАГ, которые получали начальную двойную пероральную терапию различными комбинациями (86% имели III–IV ФК по ВОЗ), продемонстрированы более высокие показатели однолетней и трехлетней выживаемости: 97 и 94% соответственно [39].

Стартовая комбинированная терапия таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами является опцией выбора для пациентов с впервые установленным диагнозом ЛАГ промежуточного риска. В настоящий момент имеет место ограниченное количество работ, посвященных

исследованию профиля эффективности и безопасности стартовой комбинированной терапии доступными на территории РФ препаратами. Следует учитывать определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простаноидов ограничивают возможности комбинированной терапии [55].

Учитывая результаты исследований, а также особенности механизмов действия препаратов, стартовая комбинация риоцигуата с амбризентаном или мацитентаном представляется целесообразной для пациентов с ЛАГ промежуточного риска, проживающих на территории РФ. Ключевыми факторами дальнейшего прогресса в терапии ЛАГ и улучшения прогноза этих пациентов является раннее назначение рациональной комбинированной терапии и создание новых лекарственных препаратов.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при научной поддержке компании "Байер".

Disclosure of interest. The article is published with the scientific support of Bayer.

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

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

PP-ADE-RU-0232-1

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683 [Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;ehac237. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. DOI:10.7326/0003-4819-115-5-343
5. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56. DOI:10.1378/chest.11-1460
6. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):24-31]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
7. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
8. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. DOI:10.1164/rccm.201311-1954ST
9. McGoon MD, Benza RL, Escobedo-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):51-9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.023
10. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmebag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243-50. DOI:10.1080/14017431.2016.1185532
11. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., и др. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-36 [Taran IN, Belevskaya AA, Valieva ZS, et al. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(4):427-36 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436
12. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740. DOI:10.1183/13993003.00740-2017
13. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702310. DOI:10.1183/13993003.02310-2017
14. Таран И.Н., Валиева З.С., Белевская А.А., и др. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):283-9 [Taran IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, et al. Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200655
15. Hoeper MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1800629. DOI:10.1183/13993003.00629-2018
16. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030
17. Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(10):1193-200. DOI:10.1080/14656566.2020.1739270
18. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022;59:2102024. DOI:10.1183/13993003.02024-2021
19. Quan R, Zhang G, Yu Z, et al. Characteristics, goal-oriented treatments and survival of pulmonary arterial hypertension in China: Insights from a national multicentre prospective registry. *Respirology*. 2022;27(7):517-28. DOI:10.1111/resp.14247
20. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):356-61. DOI:10.1016/j.healun.2014.09.016
21. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018
22. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. DOI:10.1183/13993003.01904-2018
23. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1009-17 [Martynuk TV, Chazova IE. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1009-17 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201013
24. Maron BA. Pulmonary arterial hypertension: Rationale for using multiple vs. single drug therapy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020;2020(1):e202008. DOI:10.21542/gcsp.2020.8
25. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018
26. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. DOI:10.1183/13993003.00889-2017
27. Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702606. DOI:10.1183/13993003.02606-2017
28. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehx257
29. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2361-76. DOI:10.1056/NEJMra2000348
30. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.082
31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
32. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.

33. Sitbon O, Channick R, Kelly C, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-33.
34. Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J.* 2015;45:1314-22.
35. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung.* 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4
36. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):77-84 [Gratsianskaya SE, Valieva ZS, Martynuk TV. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000717
37. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al; REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
38. Rahaghi FF, Balasubramanian VP, Bourge RC, et al. Delphi consensus recommendation for optimization of pulmonary hypertension therapy focusing on switching from a phosphodiesterase 5 inhibitor to riociguat. *Pulm Circ.* 2022;12(2):e12055. DOI:10.1002/pul2.12055
39. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1727-36. DOI:10.1183/13993003.02043-2015
40. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):405-13. DOI:10.1183/13993003.02044-2014
41. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Dis.* 2017;17(1):239. DOI:10.1186/s12872-017-06743
42. Rinaldi A, Dardi F, Albini A, et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(Suppl. 1):1328.
43. Thornton CS, Helmersen D, Thakrar MV, et al. Early Echocardiographic Improvements with Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4S):S508-09.
44. Weatherald J, Thakrar MV, Varughese RA, et al. Upfront riociguat and ambrisentan combination therapy for newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: A prospective open-label trial. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(5):563-7. DOI:10.1016/j.healun.2022.01.002
45. Sulica R, Sangli S, Chakravarti A, Steiger D. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894019826944. DOI:10.1177/2045894019826944
46. Corrales M, Ferraretti A, Monaco I, et al. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253-64. DOI:10.2147/VHRM.S133921
47. Gale S. The evolving treatment landscape of pulmonary arterial hypertension. *Am J Manag Care.* 2021;27(3 Suppl):S42-52. DOI:10.37765/ajmc.2021.88610
48. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038
49. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104(11):1218-22. DOI:10.1161/hc3601.096826
50. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):515-22. DOI:10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008
51. Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021. *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):80-9 [Rezukkina EA, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Pulmonary arterial hypertension: challenges and achievements 2021. *Eurasian heart journal.* 2022;(1):80-9 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-1-80-89
52. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(14):1393-403. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.057
53. Dhoble S, Patravale V, Weaver E, et al. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension. *Int J Pharm.* 2022;621:121792. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.121792
54. Humbert M, Sitbon O, Yaici A; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36(3):549-55. DOI:10.1183/09031936.00057010
55. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ишемической болезнью сердца

И.Х. Камолов^{✉1}, С.П. Семитко¹, А.С. Журавлев¹, И.Е. Чернышева¹, Н.В. Церетели¹, Т.С. Сандодзе¹, А.В. Азаров^{1,2}, В.В. Фомин¹, Д.Г. Иоселиани¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Факт генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников не вызывает сомнений. При этом степень идентичности коронарной анатомии и атеросклеротического процесса у родных братьев до сих пор остается за пределами исследовательского интереса.

Цель. Изучить анатомию и состояние коронарного русла у пар сибсов мужского пола, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Провести сравнительный анализ степени анатомической и атеросклеротической идентичности пар родных братьев и пар пациентов, не имеющих родственной связи.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование вошли 87 пациентов мужского пола. Основная группа (58 пациентов, или 29 пар) состояла из пар сибсов (родных братьев), в которых хотя бы один брат имел документированную ИБС. В контрольную группу вошли 29 пациентов, составляющих пару для старших братьев основной группы и не имеющих с ними родственной связи. Для оценки коронарного русла в каждой паре пациентов анализировали 25 сегментов коронарных артерий (калькулятор SYNTAX Score). Для каждой пары подсчитывали количество анатомически сходных сегментов и сегментов, имеющих идентичное атеросклеротическое поражение. На основании отношения количества идентичных сегментов к их общему количеству ($n=25$) для каждой пары рассчитывали индексы анатомической и атеросклеротической идентичности.

Результаты. Исследование продемонстрировало, что индексы анатомической и атеросклеротической идентичности в среднем достоверно выше в парах сибсов по сравнению с контрольными неродственными парами пациентов (0,92 против 0,88, $p=0,008$ и 0,92 против 0,76, $p<0,001$ соответственно). При анализе характера атеросклеротических поражений коронарных артерий в парах сибсов также выявлена статистически значимая идентичность поражений целого ряда сегментов коронарных артерий, с максимальным высоким согласием для ствола левой коронарной артерии ($\kappa=0,869$, $p<0,001$) и для проксимальных сегментов основных ветвей коронарного русла: передней межжелудочковой ветви ($\kappa=0,786$, $p<0,001$) и правой коронарной артерии ($\kappa=0,812$, $p<0,001$). В группе контрольных пар анатомическая и атеросклеротическая идентичности достоверно ниже.

Заключение. У сибсов с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС индексы анатомической и атеросклеротической идентичности достоверно выше по сравнению с контрольными парами. У сибсов отмечается достоверно большая вероятность идентичного поражения коронарного русла в стволе левой коронарной артерии и в проксимальных сегментах передней межжелудочковой ветви и правой коронарной артерии.

Ключевые слова: анатомия коронарных артерий, локализация коронарного атеросклероза, сибсы, родные братья, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Камолов И.Х., Семитко С.П., Журавлев А.С., Чернышева И.Е., Церетели Н.В., Сандодзе Т.С., Азаров А.В., Фомин В.В., Иоселиани Д.Г. Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2022;24(10):696–702. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201798

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Камолов Имомали Хамдамович – врач отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Семитко Сергей Петрович – д-р мед наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Журавлев Андрей Сергеевич – ординатор каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9130-707X

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части и клинико-экспертной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Церетели Нино Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0003-1517-5244

✉ Imomali H. Kamolov – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Sergey P. Semitko – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Andrey S. Zhuravlev – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zhuravlev_and@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9130-707X

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Nino V. Tsereteli – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1517-5244

Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease

Imomali H. Kamolov^{✉1}, Sergey P. Semitko¹, Andrey S. Zhuravlev¹, Irina E. Chernysheva¹, Nino V. Tsereteli¹, Tamara S. Sandodze¹, Alexey V. Azarov^{1,2}, Victor V. Fomin¹, David G. Ioseliani¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

There is no doubt that there is a similar genetic predisposition in close relatives to the development of cardiovascular disease, while the features of coronary anatomy and possible commonality of pathological process in close relatives remain beyond research interest.

Aim. To study the anatomy of the coronary arteries, the nature and severity of coronary lesion in pairs of male siblings suffering from coronary artery disease, in comparison with control pairs of patients who are not closely related.

Materials and methods. This retrospective study included 87 male patients. The main group (58 patients or 29 couples) consisted of siblings with a "horizontal" hereditary burden for coronary artery disease. The control subgroup included 29 big brothers of the main group and another 29 patients who unrelated to them. To assess the degree of anatomy identity of the coronary bed in pairs of patients, we used a comparative characteristic of 25 segments of the coronary arteries (SyntaxScore). If there was similarity in anatomy and in the severity of the atherosclerotic process, each segment was assigned one point. In terms of the ratio of the total scores to the total number of segments (n=25), each pair of patients was assigned anatomical and atherosclerotic identity indexes.

Results. According to the results of the study, the average indices of anatomical and atherosclerotic identity indexes were significantly higher in pairs of sibs compared to control pairs of patients (0.92 versus 0.88, $p=0.008$ and 0.92 versus 0.76, $p<0.001$ respectively). When analyzing atherosclerotic lesions of the coronary arteries in pairs of sibs, a statistically significant coincidence of lesions in a number of segments of the coronary arteries was revealed, with the highest agreement in the left main coronary artery ($\kappa=0.869$, $p<0.001$) and in the proximal segments of the main branches of the coronary arteries: left anterior descending artery ($\kappa=0.786$, $p<0.001$) and right coronary artery ($\kappa=0.812$, $p<0.001$). In the group of control pairs, such regularities were not revealed.

Conclusion. In siblings with "horizontal" hereditary burden for coronary artery disease along the sibling line, the average anatomical and atherosclerotic identity indexes are significantly higher compared to control pairs. In pairs of siblings, there is the highest and most reliable probability of developing coronary atherosclerosis in the left main coronary artery and in the proximal segments of the left anterior descending artery and right coronary artery.

Keywords: anatomy of the coronary arteries, localization of coronary atherosclerosis, siblings, coronary heart disease

For citation: Kamolov IH, Semitko SP, Zhuravlev AS, Chernysheva IE, Tsereteli NV, Sandodze TS, Azarov AV, Fomin VV, Ioseliani DG. Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):696–702. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201798

Введение

Многочисленные исследования подтверждают важную роль наследственности в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [1–7]. В ряде научных работ сообщается, что наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) по линии родных братьев (сисбсов) – так называемая горизонтальная наследственная отягощенность – значительно превышает риск так называемой вертикальной отягощенности (по линии родители–дети) ввиду большей генотипической однородности одно-

го поколения братьев и сестер в отличие от вариативности разных поколений родителей и детей [8].

Генетическая предрасположенность в случае горизонтального наследования в большинстве случаев усиливается сочетанием сходных условий проживания, питания и прочих факторов окружающей среды [1–3], что не является правилом для родителей и детей, условия жизни и набор внешних факторов которых, как правило, значительно различаются. Если сам факт генетической предрасположенности к развитию ССЗ у близких родственников не вызывает сомнений,

Сандодзе Тамара Соломоновна – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

Азаров Алексей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), зав. отд. эндоваскулярного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений ритма ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: azarov_al@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7061-337X

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. интервенционной кардиоангиологии, почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6425-7428

Tamara S. Sandodze – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

Alexey V. Azarov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: azarov_al@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7061-337X

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

David G. Ioseliani – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6425-7428

то более детальные особенности развития патологического процесса у братьев и сестер, как оказалось, остаются за пределами исследовательского интереса.

Известно, например, что пациенты с острым коронарным синдромом и отягощенным семейным анамнезом по ССЗ имеют более высокий риск развития тяжелого многососудистого поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами, не имеющими предрасположенности [9]. При этом крайне важны и недостаточно изучены вопросы схожести анатомии и степени идентичности поражения венечных артерий у пациентов с горизонтальной наследственной отягощенностью. Такие методы визуализации коронарного русла, как селективная коронарография (МСКТ), являются «золотым стандартом» оценки анатомии и патологии коронарных артерий, что может быть использовано для оценки общих особенностей наследования анатомии коронарных артерий и проявлений коронарного атеросклероза у ближайших родственников – сибсов мужского пола.

До сих пор мы располагали весьма противоречивыми данными небольшого ряда исследовательских работ, посвященных изучению наследственных аспектов поражения коронарных артерий у монозиготных или дизиготных близнецов [10–13]. Исследований, посвященных изучению особенностей горизонтального наследования коронарной архитектоники и коронарного атеросклероза у братьев разного возраста от общих родителей, в медицинских базах данных обнаружить не удалось.

Цель исследования – изучить анатомию коронарных артерий, характер и степень выраженности поражения коронарного русла у пар сибсов мужского пола, страдающих ИБС, в сравнении с контрольной группой пар пациентов, не имеющих близкого родства.

Материалы и методы

Поиск и отбор пациентов проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «ДИМОЛ», разработанного совместно с НИЦ «Курчатовский институт». Данный комплекс содержит архив коронарографий и чрескожных коронарных вмешательств в электронных историях болезни пациентов, проходивших лечение в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2000 г. по настоящее время, и включает более 73 тыс. исследований. С помощью информационно-поисковой системы комплекса «ДИМОЛ» сформирована достоверная группа пар сибсов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС и контрольная группа пациентов мужского пола, составляющих пару для старших братьев основной группы и не имеющих с ними родственной связи. Критерием включения в основную группу исследования двух сибсов мужского пола была подтвержденная ИБС с наличием значимого стенозирования одной коронарной артерии и более по данным селективной коронарографии или МСКТ у одного из братьев. В контрольную группу пациентов включали в случайном порядке с помощью аппаратно-программного комплекса «ДИМОЛ» в рамках соответствия основным клинико-ангиографическим характеристикам пациентов основной группы.

Ангиографический анализ

Коронарные ангиограммы пациентов оценивались в случайном порядке двумя опытными рентгеновскими специалистами. Для обеспечения объективности оценки коронарографий персональные данные сибсов кодировали. Для оценки анатомического фенотипа коронарного русла в описании эпикардальных коронарных артерий выделены 25 коронарных сегментов в соответствии с

классификацией SYNTAX Score [14]. Методика оценки данных коронароангиографии включала анализ и сопоставление каждого из 25 сегментов по степени анатомической идентичности и по вовлеченности в атеросклеротический процесс.

Для реализации поставленной научной задачи мы предложили термины «анатомическая идентичность» (АНИ) и «атеросклеротическая идентичность» (АТИ). Для оценки АНИ введен двоичный код, где 0 – отсутствие АНИ сегмента, 1 – наличие АНИ сегмента (по геометрии сегмента, по наличию и количеству боковых ветвей). Анализ идентичности атеросклеротического поражения проводили также при помощи двоичного кода, где 0 обозначал отсутствие значимого стеноза в данном сегменте, 1 – наличие 50% стеноза и больше в данном сегменте.

Для объективной количественной оценки степени АНИ и АТИ сибсов введены понятия индекса анатомической (ИАНИ) и индекса атеросклеротической (ИАТИ) идентичности. За ИАНИ мы принимали отношение суммы анатомически идентичных сегментов к общему количеству сегментов, равному 25 (по классификации SYNTAX Score). Например, при наличии у сибсов 22 анатомически идентичных сегментов из 25 возможных ИАНИ у данной пары сибсов составит отношение 22/25, или 0,88. В случае полного совпадения анатомии сегментов ИАНИ будет равен 1. За индекс ИАТИ мы принимали отношение суммы идентично пораженных сегментов к общему количеству сегментов (25) по классификации SYNTAX Score. Например, при наличии у сибсов 23 идентично пораженных сегментов из 25 возможных ИАТИ данной пары сибсов составит отношение 23/25, или 0,92. Тип коронарного кровоснабжения определяли как праводоминантный, сбалансированный и леводоминантный. Поражение одной артерии классифицировалось как однососудистое, двух и более – как многососудистое.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0. Проверку нормальности распределения проводили методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественный показатель представлялся в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в пределах 95% доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом при ненормальном распределении [25–75%]. При нормальном распределении количественных данных межгрупповые различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (в случае равенства дисперсий) или t-критерия Уэлча (при неравных дисперсиях). При ненормальном распределении использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных проводили с помощью χ^2 Пирсона либо точного теста Фишера.

Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для оценки согласия между локализациями поражений коронарных артерий у пар братьев рассчитывали показатель каппа Коэна (κ). Значение κ 0,00–0,20 подразумевает слабое согласие, 0,21–0,40 – среднее, 0,41–0,60 – умеренное, 0,61–0,80 – хорошее, 0,81–1,00 – отличное. Для настоящего исследования разработана модель бинарной логистической регрессии с целью анализа связи между семейной предрасположенностью и поражением двух, трех и более сосудов по сравнению с однососудистым поражением коронарного русла. Проведена корректировка с учетом возраста, уровня общего холестерина, наличия артериальной гипертензии, табакокурения, диабета, индекса массы тела. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали за $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнение клинико-anamнестических данных между подгруппами сибсов и контрольной группой

Показатель	Сибсы		Контрольная группа (n=29)	p (сибсы)	p (младший брат-контрольная группа)
	старший брат (n=29)	младший брат (n=29)			
Возраст, M±SD, (95% ДИ), лет	60,97±9,28 (57,44–64,5)	55,62±9,17 (52,13–59,11)	55,45±8,36 (52,27–58,63)	0,032*	0,941
Общий холестерин, M±SD, (95% ДИ), ммоль/л	5,32±0,88 (4,98–5,65)	5,43±1,27 (4,95–5,91)	5,6±1,32 (5,11–6,11)	0,692	0,611
Артериальная гипертензия, абс. (%)	23 (79,3)	23 (79,3)	24 (82,8)	1,000	1,000
Курение, абс. (%)	18 (62,1)	17 (58,6)	17 (58,6)	0,788	1,000
Диабет, абс. (%)	9 (31)	7 (24,1)	6 (20,7)	0,770	1,000
Индекс массы тела, Me (Q1–Q3), кг/м ²	27 (24,69–32,19)	28 (25,8–30,4)	28 (27–31)	0,498	0,564
SYNTAX Score, M±SD, (95% ДИ)	19,33±10,95 (15,16–23,49)	13,45±9,22 (9,94–16,96)	12 (7–22)	0,031*	0,761
Поражен 1 сосуд, абс. (%)	7 (24,1)	8 (27,6)	9 (31)	1,000	1,000
Поражено 2 сосуда, абс. (%)	6 (20,7)	7 (24,1)	7 (24,1)	1,000	1,000
Поражено 3 сосуда, абс. (%)	10 (34,5)	7 (24,1)	7 (24,1)	0,565	1,000
Поражено больше 3 сосудов, абс. (%)	4 (13,8)	3 (10,3)	3 (10,3)	1,000	1,000

*Здесь и в табл. 2–4: статистически значимая разница p<0,05.

Таблица 2. Сравнение ИАНИ и ИАТИ между парами исследуемых групп

Показатель	Пара старший брат–младший брат	Пара старший брат–контрольный пациент	p
ИАНИ, Me (Q1–Q3)	0,92 (0,88–0,96)	0,88 (0,8–0,92)	0,008*
ИАТИ, Me (Q1–Q3)	0,92 (0,88–0,92)	0,76 (0,72–0,8)	<0,001*

Результаты

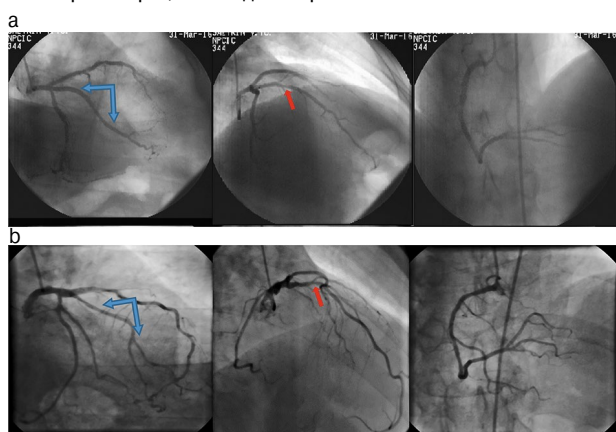
В основную группу исследования вошли 58 сибсов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС. Данная группа сибсов состояла из 29 пар пациентов, каждая из которых была образована старшим и младшим братом. В каждой паре сибсов проведен анализ клинико-anamнестических и ангиографических данных, рассчитаны показатели ИАНИ и ИАТИ, определены локализации идентичных поражений коронарных артерий. Для подтверждения влияния в группе сибсов фактора горизонтальной наследственной отягощенности на особенности анатомии и атеросклеротического процесса в коронарных артериях проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических и ангиографических данных подгруппы старших братьев и контрольной группы пациентов, которая сформирована по критериям соответствия пациентам из подгруппы младших братьев.

Согласно полученным данным (табл. 1) подгруппа старших братьев ожидаемо старше (M±SD: 60,97±9,28 и 55,62±9,17, p=0,032). В подгруппе старших братьев среднее значение SYNTAX Score достоверно выше (M±SD): 19,33±10,95 против 13,45±9,22 (p=0,031). При этом исследуемые подгруппы старших и младших братьев были сопоставимы и достоверно не различались по показателям уровня общего холестерина сыворотки крови, частоте распространения артериальной гипертензии, табакокурения, по наличию сахарного диабета, по индексу массы тела. Подгруппа младших братьев и отобранная контрольная группа не имели достоверных различий по всем рассматриваемым клинико-anamнестическим данным.

В подгруппе старших братьев праводоминантный тип коронарного кровоснабжения отмечали в 23 (79,3%) случаях, леводоминантный – в 2 (6,9%), сбалансированный – в 4 (13,8%). Аналогичные характеристики в подгруппе младших братьев составили 25 (86,2%), 1 (3,4%) и 3 (10,3%) соответственно. При этом в 27 (93,1%) парах сибсов наблюдали совпадение типа коронарного кровоснабжения, тогда как в парах контрольного сравнения данное согласие отмечено только у 22 (75,7%) участников.

Рис. 1. Сравнение коронарографий пары сибсов:

а – старший брат; б – младший брат.



Примечание. ИАНИ – 0,92; ИАТИ – 1. Синие стрелки – хорошо развитая интермедиарная ветвь; красные стрелки – стеноз в проксимальной трети ПМЖВ.

Средний показатель ИАНИ (табл. 2) в парах родных братьев составил 0,92 (0,88–0,96), что достоверно больше данного показателя в контрольных парах, сформированных из старших братьев и контрольных младших пациентов (0,88 [0,8–0,92], p=0,008). Эти результаты подтверждают высокую анатомическую идентичность (по геометрии сегментов, по наличию и количеству боковых ветвей) в парах сибсов (рис. 1). Более того, ИАТИ значимо выше при сравнении пар сибсов, чем при сравнении контрольных пар (Me 0,92 [0,88–0,92] и 0,76 [0,72–0,8] соответственно), с большей доказанной достоверностью (p<0,001).

Высокий показатель ИАТИ в парах братьев указывает на высокую идентичность поражений коронарных артерий в исследуемой группе. Подробный анализ локализации коронарного атеросклероза в парах сибсов позволил нам определить сегменты коронарного русла, в которых атеросклеротический процесс имеет максимально высокую наследственную детерминанту.

Чтобы выяснить, какие сегменты коронарных артерий наиболее уязвимы для атеросклеротического поражения в парах сибсов и в контрольных парах, мы проанализировали частоту вовлеченности в атеросклероз всех 25 сегментов коронарных артерий в основной и контрольных группах. Кроме того, для количественной оценки посегментной симметричности атеросклеротического поражения у исследуемых пар мы рассчитывали показатель степени согласия κ, интерпретация значений которого в диапазоне

Таблица 3. Частота согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в парах братьев						
Номер сегмента	Название сегмента	Старший брат (n=29)	Младший брат (n=29)	Частота совпадений у сиблисов	к	p
1	Проксимальная треть ПКА, абс. (%)	7 (24,1)	7 (24,1)	6	0,812	<0,001*
2	Средняя треть ПКА, абс. (%)	13 (44,8)	11 (37,9)	10	0,717	<0,001*
3	Дистальная треть ПКА, абс. (%)	6 (20,7)	5 (17,2)	4	0,664	<0,001*
4	ЗМЖВ, абс. (%)	4 (13,8)	1 (3,4)	1	0,365	0,011*
5	Ствол ЛКА, абс. (%)	5 (17,2)	4 (13,8)	4	0,869	<0,001*
6	Проксимальная треть ПМЖВ, абс. (%)	19 (65,5)	16 (55,2)	16	0,786	<0,001*
7	Средняя треть ПМЖВ, абс. (%)	10 (34,5)	11 (37,9)	9	0,776	<0,001*
8	Дистальная треть ПМЖВ, абс. (%)	2 (6,9)	1 (3,4)	1	0,651	<0,001*
9	Диагональная ветвь 1, абс. (%)	7 (24,1)	8 (27,6)	2	0,012	0,947
10	Диагональная ветвь 2, абс. (%)	2 (6,9)	1 (3,4)	1	0,651	<0,001*
11	Проксимальная треть ОВ, абс. (%)	8 (27,6)	6 (20,7)	1	-0,123	0,502
12	Интермедиарная ветвь, абс. (%)	1 (3,4)	1 (3,4)	0	-0,036	0,847
12a	Ветвь тупого края 1, абс. (%)	4 (13,8)	3 (10,3)	1	0,190	0,300
13	Дистальная треть ОВ, абс. (%)	7 (24,1)	5 (17,2)	1	-0,043	0,812
к	Меньше 0 – отсутствие согласия	0,00–0,20 слабое согласие	0,21–0,40 – среднее согласие	0,41–0,60 – умеренное согласие	0,61–0,80 – хорошее согласие	0,81–1,00 – отличное согласие
Цветовой индикатор						

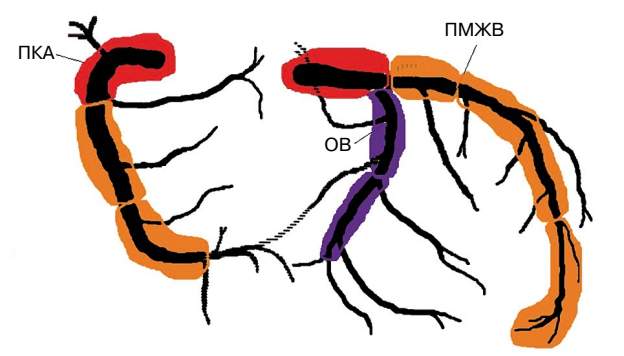
0,00–0,20 означала слабое согласие, 0,21–0,40 – среднее согласие, 0,41–0,60 – умеренное согласие, 0,61–0,80 – хорошее согласие, 0,81–1,00 – отличное согласие.

По результатам анализа для правой коронарной артерии – ПКА (табл. 3, рис. 2) установлено отличное статистически значимое согласие для сегмента 1 – проксимальной трети ПКА ($\kappa=0,812$, $p<0,001$), хорошее согласие для сегментов 2 и 3 – средней трети ПКА ($\kappa=0,717$, $p<0,001$) и дистальной трети ПКА ($\kappa=0,664$, $p<0,001$), среднее согласие для сегмента 4 – задней межжелудочковой ветви – ЗМЖВ ($\kappa=0,365$, $p=0,011$). Для левой коронарной артерии (ЛКА) установлено отличное статистически значимое согласие для ствола ЛКА – сегмент 5 ($\kappa=0,869$, $p<0,001$), хорошее согласие для сегментов 6, 7, 8, 10 – проксимальной трети передней межжелудочковой ветви – ПМЖВ ($\kappa=0,786$, $p<0,001$), средней трети ПМЖВ ($\kappa=0,776$, $p<0,001$), дистальной трети ПМЖВ ($\kappa=0,651$, $p<0,001$) и второй диагональной ветви ($\kappa=0,651$, $p<0,001$) соответственно. Согласие было слабым для сегментов 9, 11, 12, 12a, 13 – первой диагональной ветви ($p=0,947$), проксимальной и дистальной третей огибающей ветви – ОВ ($p=0,502$, $p=0,812$ соответственно), интермедиарной ветви ($p=0,847$) и ветви тупого края ($p=0,3$).

Для подтверждения влияния фактора горизонтальной наследственной отягощенности на особенности атеросклеротического процесса коронарных артерий в парах сиблисов проведен сходный сравнительный анализ ангиографических данных в контрольных парах (старший брат + контрольный пациент), в которых отсутствовал фактор наследственной связи. Согласно результатам анализа (табл. 4) установлены статистически незначимые совпадения поражения сегментов 1, 2, 3, 4 – проксимальной трети ПКА ($p=0,366$), средней трети ПКА ($p=0,624$), дистальной трети ПКА ($p=0,967$) и ЗМЖВ ($p=0,464$). В группе контрольных пар мы не обнаружили статистически значимого согласия в поражении сегментов 6, 7, 8, 11, 12, 12a, 13 – проксимальной трети ПМЖВ, первой диагональной ветви ($p=0,965$), проксимальной ($p=0,502$) и дистальной ($p=0,554$) трети ОВ, интермедиарной ветви ($p=0,782$) и первой ветви тупого края ($p=0,389$).

Таким образом, наши данные обнаруживают в парах сиблисов генетически обусловленное и статистически значимое совпадение атеросклеротического поражения целого ряда сегментов коронарных артерий, с максимально высоким согласием в стволе ЛКА и в проксимальных

Рис. 2. Схематическое изображение частоты согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в парах братьев.



сегментах основных ветвей коронарного русла – ПМЖВ и ПКА. В группе контрольных пар (старший брат + контрольный пациент) подобные закономерности не выявлены.

Обсуждение

В настоящей работе мы исследовали гипотезу о том, что анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза могут иметь генетическую составляющую. В работе проведен анализ коронароангиографий 58 сиблисов, или 29 пар братьев. Полученные результаты показывают, что целый ряд анатомических и атеросклеротических характеристик коронарного русла, вероятнее всего, имеет наследственную детерминанту. Степень вклада наследственного детерминирования для разных анатомических участков коронарных артерий неодинаковая. В частности, среди сиблисов чаще встречается анатомическая повторяемость для ствола ЛКА, как и для проксимальных сегментов основных стволов коронарных ветвей. Насколько нам известно, это первое исследование, анализирующее наследственный вклад в анатомию коронарных артерий и в локализацию возможного коронарного атеросклероза у сиблисов мужского пола.

Причина различной степени наследуемости проксимальных и дистальных поражений остается малоизученной. Известно, что в процессе эмбриогенеза проксимальные и дистальные сегменты коронарных артерий имеют различ-

Таблица 4. Частота согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в группе контрольных пар

Номер сегмента	Название сегмента	Старший брат (n=29)	Контрольная группа (n=29)	Частота совпадений	к	р
1	Проксимальная треть ПКА, абс. (%)	7 (24,1)	8 (27,6)	1	-0,167	0,366
2	Средняя треть ПКА, абс. (%)	13 (44,8)	8 (27,6)	3	-0,085	0,624
3	Дистальная треть ПКА, абс. (%)	6 (20,7)	5 (17,2)	1	-0,008	0,967
4	ЗМЖВ, абс. (%)	4 (13,8)	3 (10,3)	0	-0,134	0,464
5	Ствол ЛКА, абс. (%)	5 (17,2)	1 (3,4)	1	0,193	0,026*
6	Проксимальная треть ПМЖВ, абс. (%)	19 (65,5)	11 (37,9)	7	-0,027	0,868
7	Средняя треть ПМЖВ, абс. (%)	10 (34,5)	10 (34,5)	3	-0,068	0,713
8	Дистальная треть ПМЖВ, абс. (%)	2 (6,9)	1 (3,4)	0	-0,048	0,782
9	Диагональная ветвь 1, абс. (%)	7 (24,1)	4 (13,8)	1	0,008	0,965
10	Диагональная ветвь 2, абс. (%)	2 (6,9)	2 (6,9)	1	0,463	0,013*
11	Проксимальная треть ОВ, абс. (%)	8 (27,6)	6 (20,7)	1	-0,123	0,502
12	Интермедиарная ветвь, абс. (%)	1 (3,4)	2 (6,9)	0	-0,048	0,782
12а	Ветвь тупого края 1, абс. (%)	4 (13,8)	4 (13,8)	0	-0,160	0,389
13	Дистальная треть ОВ, абс. (%)	7 (24,1)	6 (20,7)	2	0,109	0,554

ное происхождение [15]. В то время как проксимальные порции коронарных артерий образуются в виде зачатков на стенках артериального ствола, дистальные сегменты развиваются как и субэпикардальная сосудистая сеть. В попытке объяснить общие черты развития атеросклероза у братьев нельзя не упомянуть о потенциальной определяющей роли сходных локальных гемодинамических факторов, которые вследствие общих анатомических черт в дальнейшем определяют сходный характер внутрисердечной гемодинамики (так называемый распределенный стресс [share-stress] стенки сосуда), а как следствие – существование общих наиболее уязвимых для атеросклероза локализаций [16, 17].

В нескольких опубликованных работах изучалась взаимосвязь между отягощенной наследственностью по ССЗ и субклиническими формами ИБС на основании скрининга МСКТ коронарного кальция. Так, N. Parikh и соавт. [18] продемонстрировали, что семейный анамнез по ССЗ связан с увеличением риска субклинической формы ИБС, определенной по степени кальциноза коронарных артерий.

В другой работе Y. Otaki и соавт. [19] проспективно оценили группу молодых пациентов (n=6308, мужчины в возрасте младше 55 лет и женщины младше 65 лет), которым выполняли компьютерную томографию коронарных артерий при подозрении на ИБС. Они обнаружили, что по сравнению с пациентами без отягощенного семейного анамнеза пациенты с указанным фактором риска имели более высокую распространенность ИБС (40% против 30%, $p<0,001$), в том числе и более высокую частоту обнаружения значимых поражений венечных артерий (11% против 7%, $p<0,001$) на компьютерной томографии коронарных артерий.

H. Sunman и соавт. [20] обследовали пациентов (n=349, средний возраст – 57,8±10,8 года) с помощью МСКТ коронарных артерий по поводу подозрения на ИБС и обнаружили, что наследственная отягощенность по ССЗ связана с более высокой частотой ИБС и предрасположенностью к стенозу ПМЖВ (79,8% против 58,0%, $p=0,013$) и ОВ (42,3% против 30,4%, $p=0,021$) ЛКА.

Упомянутые исследования сосредоточены на лицах с относительно низким уровнем риска ИБС, которым проводили МСКТ коронарных артерий, при этом влияние горизонтальной наследственной отягощенности на особенности атеросклеротического процесса не рассматривалось.

Несмотря на то что точные механизмы форсированного развития ИБС остаются неизвестными, можно предположить, что слабо контролируемые модифицируемые факторы риска ИБС наряду с генетической предрасположенностью к ССЗ способствуют ускоренному развитию

коронарного атеросклероза. По результатам нашего исследования, пациентам с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС, вероятно, следует рекомендовать ранний скрининг и внедрение агрессивного контроля факторов риска ИБС, что может привести к замедлению развития тяжелых поражений коронарных артерий.

Заключение

У сибсов с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС по линии родного брата средние ИАНИ и ИАТИ достоверно выше по сравнению с контрольными парами. В парах сибсов отмечается максимально высокая и достоверная вероятность идентичного развития коронарного атеросклероза в стволе ЛКА и в проксимальных сегментах ПМЖВ и ПКА. Необходимы дальнейшие исследования для определения профилактических стратегий, направленных на раннее выявление и профилактику коронарного атеросклероза в группе родных братьев, имеющих признаки отягощенной наследственности.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- Friedlander Y, Kark JD, Stein Y. Family history of myocardial infarction as an independent risk factor for coronary heart disease. *Br Heart J*. 1985;53(4):382-7. DOI:10.1136/hrt.53.4.382
- Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393-8. DOI:10.1161/hc2901.093115

3. Shea S, Ottman R, Gabrieli C, et al. Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(4):793-801. DOI:10.1016/s0735-1097(84)80408-8
4. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291(18):2204-11. DOI:10.1001/jama.291.18.2204
5. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990;120(4):963-9. DOI:10.1016/0002-8703(90)90216-k
6. Snowden CB, McNamara PM, Garrison RJ, et al. Predicting coronary heart disease in siblings – a multivariate assessment: the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1982;115(2):217-22. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a113293
7. Scheuner MT, Setodji CM, Pankow JS, et al. General Cardiovascular Risk Profile identifies advanced coronary artery calcium and is improved by family history: the multiethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(1):97-105. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.894527
8. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*. 2005;294(24):3117-23. DOI:10.1001/jama.294.24.3117
9. Hindieh W, Pilote L, Cheema A, et al. Association Between Family History, a Genetic Risk Score, and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Premature Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(6):1286-92. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306944
10. Frings AM, Mayer B, Böcker W, et al. Comparative coronary anatomy in six twin pairs with coronary artery disease. *Heart*. 2000;83(1):47-50. DOI:10.1136/heart.83.1.47
11. Nathoe HM, Stella PR, Eefting FD, de Jaegere PP. Angiographic findings in monozygotic twins with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(8):1006-9. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02262-2
12. Samuels LE, Samuels FS, Thomas MP, et al. Coronary artery disease in identical twins. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):594-600. DOI:10.1016/s0003-4975(99)00629-3
13. Kaluza G, Abukhalil JM, Raizner AE. Identical atherosclerotic lesions in identical twins. *Circulation*. 2000;101:e63-4.
14. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
15. von Lüdinghausen M. The clinical anatomy of coronary arteries. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2003;167:III-VIII,1-111. DOI:10.1007/978-3-642-55807-8
16. Bogaty P, Brecker SJ, White SE, et al. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. *Circulation*. 1993;87(6):1938-46. DOI:10.1161/01.cir.87.6.1938
17. Sharp SD, Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC. Coronary risk factors and the severity of angiographic coronary artery disease in members of high-risk pedigrees. *Am Heart J*. 1992;123(2):279-85. DOI:10.1016/0002-8703(92)90635-9
18. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, et al. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation*. 2007;116(13):1473-81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.705202
19. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1081-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.12.042
20. Sunman H, Yorgun H, Canpolat U, et al. Association between family history of premature coronary artery disease and coronary atherosclerotic plaques shown by multidetector computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):355-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.07.043

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU



Терапия «моста» в свете новых клинических рекомендаций

Т.А. Павленко¹, А.Ю. Лебедева^{✉1,2}, Д.Н. Проценко^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Знания и навыки ведения пациентов, принимающих антикоагулянты и антиагреганты, становятся все более актуальными в современном медицинском мире. Доля пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству или иным сердечно-сосудистым вмешательствам, растет, и также растет потребность данных пациентов в иных вмешательствах на фоне приема антитромботической терапии. Отдельно стоит упомянуть и увеличение числа пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию. Знание алгоритмов отмены данной терапии или перехода на короткодействующие препараты, т.е. использование терапии «моста», необходимо для снижения периоперационных рисков как тромботических, так и геморрагических осложнений оперативного вмешательства. Принятие решения о той или иной тактике ведения пациента в составе мультидисциплинарной команды является ключевым для достижения оптимального результата в случае сложной клинической ситуации.

Ключевые слова: терапия моста, антикоагулянт, антиагрегант, антитромботическая терапия, прямые оральные антикоагулянты

Для цитирования: Павленко Т.А., Лебедева А.Ю., Проценко Д.Н. Терапия «моста» в свете новых клинических рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):703–712. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201912

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Bridging therapy according to new clinical guidelines: A review

Tatiana A. Pavlenko¹, Anastasiya Yu. Lebedeva^{✉1,2}, Denis N. Protsenko^{1,2}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

In modern world it is really important to know how to manage patients taking anticoagulant or antiplatelet therapy. There is an increasing number of patients, who have gone through PCI or any other cardiac intervention and who also need another surgery which cannot be postponed till the end of dual antiplatelet therapy. The number of patients who take oral anticoagulant has also increased last years. Algorithms of perioperative bridging therapy and antiplatelet therapy discontinuation can help to decrease both ischemic and hemorrhagic complications. Multidisciplinary risk assessment remains a critical component of perioperative care.

Keywords: bridging therapy, anticoagulant, antiplatelet, antithrombotic therapy, direct oral anticoagulant

For citation: Pavlenko TA, Lebedeva AYU, Protsenko DN. Bridging therapy according to new clinical guidelines: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):703–712. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201912

Введение

До недавнего времени тактика ведения пациентов, получающих ту или иную антитромботическую терапию, не была единой и значительно различалась в разных центрах ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. Зачастую пациенты переводились с терапии антиагрегантом на терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ), а антикоагулянтная терапия отменялась за неделю до предполагаемого вмешательства. Подобный подход не может считаться оптимальным, так как повышает риски периоперационных тромботических осложнений, не всегда снижая риск кровотечений. Современную стратегию ведения таких пациентов можно охарактеризовать как уход от терапии «моста» и рациональную отмену препаратов в зависимости от сроков и характера вмешательства, а также риска

ишемических событий у пациента. Основой для принятия решения о периоперационной тактике антитромботической терапии служит классификация хирургических вмешательств по рискам кровотечения (табл. 1) [1, 2].

Терапия «моста» подразумевает под собой:

- переход с терапии пероральными антикоагулянтами на терапию НМГ/нефракционированным гепарином (НФГ);
- переход с терапии пероральными антиагрегантами (ингибиторы P2Y₁₂) на терапию внутривенными антиагрегантами (блокаторы IIb/IIIa);
- переход с терапии пероральными антиагрегантами (ингибиторы P2Y₁₂) на терапию внутривенными антиагрегантами (ингибиторы P2Y₁₂; пока недоступно в Российской Федерации).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Лебедева Анастасия Юрьевна** – д-р мед. наук, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», проф. каф. госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Павленко Татьяна Алексеевна – врач-кардиолог отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». ORCID: 0000-0001-7586-248X

Проценко Денис Николаевич – дир. ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», зав. каф. анестезиологии и реаниматологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5166-3280

[✉]**Anastasiya Yu. Lebedeva** – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alebedeva-md@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4060-0786

Tatiana A. Pavlenko – Cardiologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. ORCID: 0000-0001-7586-248X

Denis N. Protsenko – director, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5166-3280

Таблица 1. Классификация хирургических вмешательств по рискам кровотечения

Классификация хирургических вмешательств согласно рискам кровотечения		
очень низкий риск	низкий риск	высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Экстракции зубов, хирургия пародонта, импланты, вмешательства на деснах • Катаракта/глаукома • Эндоскопия без биопсии • Поверхностные вмешательства (вскрытие абсцесса, биопсия кожи и т.д.) • Имплантация ЭКС/КВД ЭФИ/абляция • ЧКВ/вмешательства на периферических артериях • Внутримышечные инъекции • Стентирование пищевода • Торакоцентез • Биопсия и конизация шейки матки • Стентирование мочеточника 	<ul style="list-style-type: none"> • Сложные стоматологические вмешательства • Эндоскопия с биопсией • Бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией • Малая ортопедия (артроскопия) • Резекция молочной железы • Трахеостомия • Пункционная биопсия легкого • Тромбэктомия из АВ фистулы • Биопсия предстательной железы • Фундопликация • Биопсия лимфоузла/костного мозга • Холецистэктомия, герниопластика, резекция кишки (плановые вмешательства) 	<ul style="list-style-type: none"> • ССХ • Реваскуляризация на периферических артериях (аневризма аорты, шунтирование) • Сложные инвазивные кардиологические вмешательства (экстракция электродов, эпикардальная абляция, хронические окклюзии) • Нейрохирургия • Спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция • Сложная эндоскопия (множественная полипэктомия, РХПГ со сфинктеротомией) • Абдоминальная хирургия (в том числе биопсия печени) • Торакальная хирургия • Большие урологические вмешательства/биопсия почки • Литотрипсия • Большая ортопедия • Мастэктомия • Формирование АВ фистулы • ТУР
<p>Примечание. ЭКС – электрокардиостимулятор, КВД – кардиовертер-дефибриллятор, ЭФИ – электрофизиологическое исследование, АВ – артериовенозная, ССХ – сердечно-сосудистая хирургия, РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография, ТУР – трансуретральная резекция предстательной железы; здесь и далее в табл. 4, 5: адаптировано из рекомендаций Европейского общества кардиологов, российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП [1, 3].</p>		

Таблица 2. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики антиагрегантов

	АСК	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор	Эптифибатид	Тирофибан
Цель и тип блокады	ЦОГ-1 (необратимый)	P2Y12 (необратимый)	P2Y12 (необратимый)	P2Y12 (обратимый)	P2Y12 (обратимый)	GP1Ib/IIIa (обратимый)	GP1Ib/IIIa (обратимый)
Применение	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально	Внутривенно	Внутривенно	Внутривенно
Время до C _{max}	0,5–1,0 ч	2 ч (после нагрузочной дозы 600 мг)*	0,5 ч (после нагрузочной дозы 60 мг)*	0,5 ч (после нагрузочной дозы 180 мг)*	2 мин	5 мин	5 мин
Пролекарство	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Биодоступность, %	~50	~50	80	36	100	100	100
Межлекарственные взаимодействия	НПВП (в особенности ибупрофен + напроксен)	СYP3A4, СYP3A5, или СYP2C19 ингибиторы или индукторы	СYP3A4/A5 и СYP2B6 ингибиторы	СYP3A4 индукторы или ингибиторы	Нет	Нет	Нет
Период полувыведения	20 мин	0,5–1 ч (активный метаболит)	0,5–1 ч (активный метаболит)	6–12 ч	3–6 мин	2,5–2,8 ч	1,2–2 ч
Период действия после приема последней дозы	7–10 дней	3–10 дней**	7–10 дней**	3–5 дней	1–2 ч	4 ч	8 ч
Почечный клиренс активного метаболита, %	–	–	–	–	58	~50	65
Режим приема	1 раз в день	1 раз в день	1 раз в день	2 раза в день	Болюс, инфузия	Болюс, инфузия	Болюс, инфузия
<p>Примечание. ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1-го типа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; *время до C_{max} может быть увеличено до 8 ч или более при применении опиатов; **зависит от индивидуального ответа пациента; здесь и далее на рис. 1–4 и в табл. 3: адаптировано из рекомендаций Европейского общества кардиологов [4].</p>							

Необходимость терапии «моста» и сроки отмены антитромботических препаратов должны обсуждаться мультидисциплинарной командой в составе кардиолога, оперирующего хирурга и анестезиолога, при необходимости с привлечением дополнительных специалистов (невролога, сосудистого хирурга, гематолога).

Антиагреганты

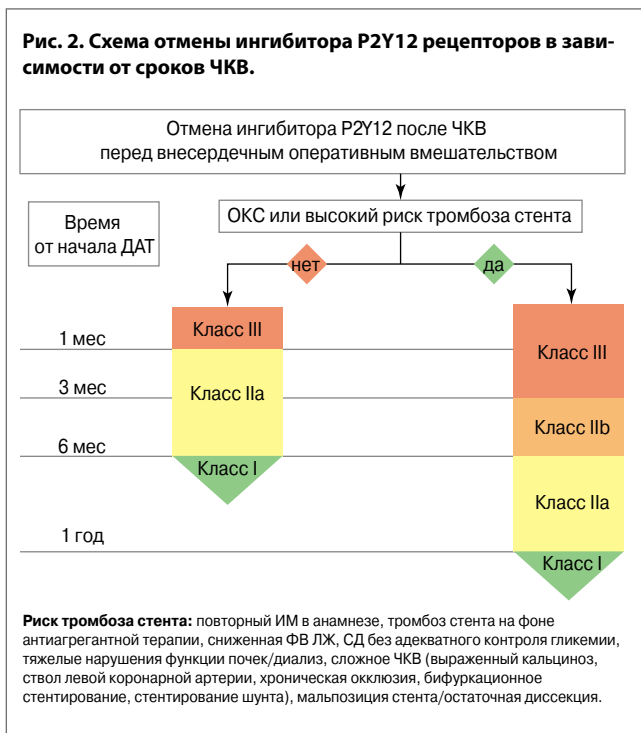
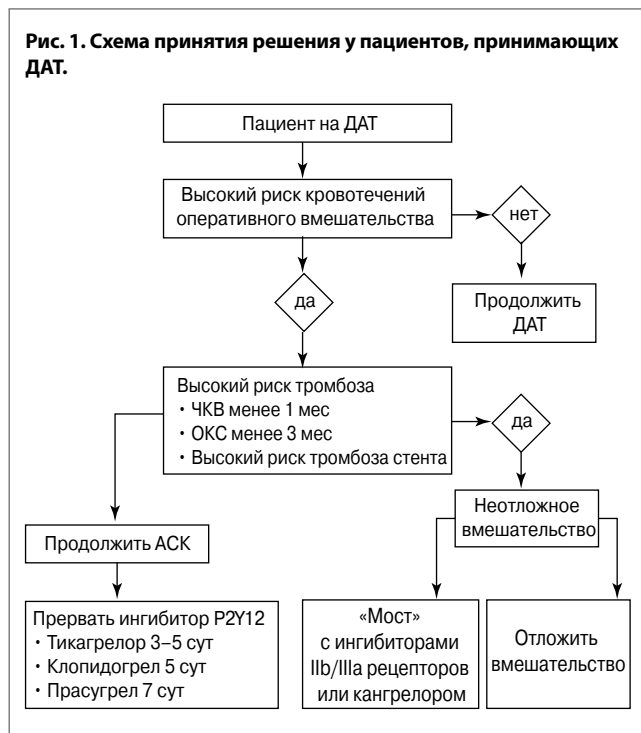
Для применения и отмены антиагрегантов необходимо понимать механизм их действия, а также особенности фармакодинамики и фармакокинетики (табл. 2) [4].

Монотерапия

У пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) для первичной профилактики, риск возникновения ишемических событий в периоперационном периоде достаточно низкий. В связи с этим препарат может быть отменен перед не сердечно-сосудистым хирургическим вмешательством (НСХ). Срок отмены АСК перед вмешательством должен составлять как минимум 3 дня, однократный пропуск препарата за сутки до вмешательства, как это зачастую практикуется, не имеет практического смысла, учитывая

особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата. При применении АСК в качестве вторичной профилактики прием препарата нужно продолжить у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в отсутствие очень высокого риска кровотечений (исследование POISE-2) [5]. В случае если реваскуляризация не проводилась, решение об отмене или продолжении терапии АСК принимается в зависимости от индивидуальных рисков пациента. У больных, перенесших трансортальную имплантацию клапана (TAVI), отсутствуют данные о целесообразности отмены или продолжения терапии АСК в периоперационном периоде. У пациентов с очень высоким периоперационным риском кровотечений (подлежащих вмешательству на головном и спинном мозге или при офтальмологических операциях) прием АСК необходимо прекратить как минимум за 7 дней до вмешательства. В большинстве случаев прием АСК может быть возобновлен в течение 24 ч после проведенного НСХ [4].

На настоящий момент отсутствует достаточная доказательная база по периоперационной монотерапии клопидогрелом или тикагрелором у пациентов, перенесших ранее ЧКВ, инфаркт головного мозга или имеющих поражение



периферических артерий, а также у пациентов с непереносимостью АСК [6–8]. И хотя риск кровотечений на фоне монотерапии ингибитором P2Y12 намного ниже, чем на фоне двойной терапии с АСК, вмешательства с высоким риском кровотечений не могут проводиться на фоне терапии ингибиторами P2Y12.

Отдельно следует упомянуть методы регионарной анестезии. Проведение спинальной/эпидуральной анестезии, установка помпы с целью длительного обезбоживания сопряжены с высокими рисками кровотечений и возможны на фоне приема АСК, однако требуют периоперационной отмены ингибиторов P2Y12. Сроки этой отмены несколько выше, чем для обычных хирургических вмешательств: 5 дней для тикагрелора, 5–7 – для клопидогрела и 7 дней для прасургрела. Возобновление терапии ингибиторами P2Y12 при проведении продленной регионарной анестезии возможно лишь после удаления эпидурального катетера, что также следует учитывать при планировании периоперационной стратегии ведения пациента. Сроки возобновления терапии после нейроаксиальных вмешательств составляют 24 ч для прасургрела и тикагрелора и минимум 2 сут для нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг. Возобновление клопидогрела в дозе 75 мг без нагрузочной дозы может осуществляться сразу после вмешательства [9].

Двойная антиагрегантная терапия

Достаточно большому числу пациентов (до 9%) в течение первого года после ЧКВ потребуются проведение НСХ, что также сопряжено с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе тромбоза стента [10–15]. Факторами риска данных событий являются сроки от выполненного ЧКВ до НСХ (наиболее высокий риск в течение 1 мес), ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST, прерывание или отмена двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), а также характер ЧКВ и первоначальной бляшки [11, 16–18]. Наиболее предпочтительной стратегией у пациентов, перенесших ЧКВ, является проведение НСХ после окончания срока приема ДАТ (6 мес после планового ЧКВ и 12 мес после ЧКВ по поводу ОКС) [19, 20]. Однако последние исследования продемонстрировали приемлемые риски развития тромбоза стента и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

при уменьшении длительности ДАТ до 1–3 мес у пациентов низкого и умеренного риска [6, 7, 19, 21, 22].

Таким образом, при невозможности отложить НСХ на длительный срок отмена ингибитора P2Y12 возможна как минимум через 1 мес от ЧКВ. Данный срок должен быть увеличен у пациентов высокого риска: ЧКВ по поводу ОКС, повторный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, тромбоз стента на фоне антиагрегантной терапии, сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет (СД) без адекватного контроля гликемии, тяжелые нарушения функции почек/диализ, сложное ЧКВ (выраженный кальциноз, поражение ствола левой коронарной артерии, хроническая окклюзия, бифуркационное стентирование, стентирование шунта), мальпозиция стента/остаточная диссекция. Вмешательство необходимо проводить на фоне приема АСК (рис. 1, 2).

Опираясь на данные последних исследований, можно отметить, что пациенты высокого и умеренного риска ишемических событий могут находиться на ДАТ более 1 года. Отмена ингибиторов P2Y12 перед НСХ у данных пациентов должна происходить в стандартные сроки (3–7 дней до вмешательства) [23].

У пациентов, получающих в качестве 2-го (или 3-го согласно исследованию ATLAS ACS 2–TIMI 51) препарата низкую дозу ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), срок его отмены составляет 24 ч до вмешательства [4, 23].

Дезэскалация ДАТ

В случае невозможности отложить НСХ необходимо рассмотреть дезэскалацию или сокращение сроков ДАТ. Возможными опциями являются переход с тикагрелора и прасургрела на клопидогрел или отмена АСК с продолжением монотерапии ингибитором P2Y12. В случае если ни одна из данных опций не является достаточной, требуется отмена ингибитора P2Y12. Сроки отмены составляют 3–5 дней для тикагрелора, 5 дней для клопидогрела и 7 дней для прасургрела, вмешательство необходимо проводить без отмены АСК. В случае очень высокого риска кровотечений и относительно низкого риска ишемических событий отмена АСК возможна как крайняя мера, однако в таком случае НСХ должно проводиться в стационаре с круглосуточно работающей ангиографической операционной и возможностью проведения экстренного ЧКВ [4]. Возобновление

антиагрегантной терапии необходимо произвести в течение 48 ч после оперативного вмешательства [4].

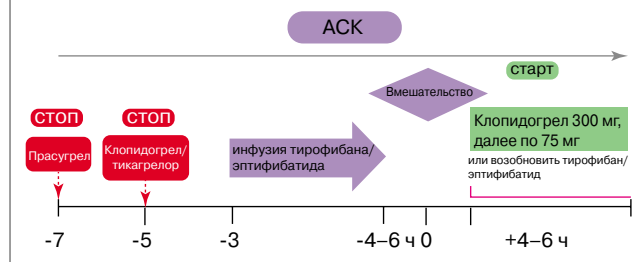
В редких случаях, когда отмена ДАТ у пациента перед НСХ невозможна (очень высокий риск тромбоза стента, повторные ИМ в анамнезе, недавнее ЧКВ), пациенту может проводиться терапия «моста» с ингибиторами рецепторов П2/3 (тирофибаном и эптифибатидом), опция внутривенной терапии кангрелором в настоящий момент недоступна в РФ. Инфузия ингибитора П2/3 начинается за 72 ч до предполагаемого вмешательства в следующих дозах: тирофибан 0,1 мкг/кг/мин (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 0,05 мкг/кг/мин), эптифибатид 2 мкг/кг/мин (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 1 мкг/кг/мин). Необходимо прекратить инфузию за 4–6 ч до вмешательства. Возобновление терапии клопидогрелом через нагрузочную дозу 300 мг производится через 4–6 ч после окончания вмешательства. При невозможности перорального приема препаратов возобновляется инфузия ингибитора П2/3 в те же сроки (4–6 ч после окончания вмешательства) с последующим переходом на клопидогрел (рис. 3) [6, 19].

В случае жизнеугрожающего периперационного кровотечения у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, в качестве терапии «спасения» можно рассмотреть применение трансфузии тромбоцитов. Однако необходимо учитывать, что тикагрелор может продолжать подавлять агрегацию перелитых тромбоцитов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инфузия альбумина может подавлять эффект тикагрелора на агрегацию тромбоцитов за счет связывания препарата [24].

Антиагреганты и тромбоцитопения

Применение антиагрегантной терапии у пациентов с тромбоцитопенией, в особенности у пациентов с онкологическими заболеваниями, увеличивает риски геморрагических осложнений и жизнеугрожающих кровотечений [25, 26]. Риск кровотечений у пациентов с онкологическим заболеванием, перенесших ЧКВ, увеличивается примерно в 1,6 раза по сравнению с остальной популяцией. Особенно высок риск кровотечений у тех, у кого рак диагностирован в пределах последнего года [27]. У данной группы больных целесообразно минимизировать длительность ДАТ и избегать тройной антитромботической терапии вне зависимости от риска по шкале PRECISE-DAPT (не отражает риска кровотечений у онкологических пациентов) [26, 27]. Согласно рекомендациям последнего консенсусного документа применение АСК возможно при уровне тромбоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ и двойной терапии АСК + клопидогрел при уровне более $30 \times 10^9/\text{л}$ [28]. У пациентов с уровнем

Рис. 3. Схема терапии «моста» с ингибиторами П2/3 рецепторов тромбоцитов.



тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ терапию клопидогрелом следует предпочесть терапии прасугрелом или тикагрелором, также необходимо избегать применения ингибиторов П2/3 [28]. С целью снижения риска периперационных кровотечений рекомендовано проводить ЧКВ лучевым доступом и рассмотреть «профилактическую» трансфузию тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ [28].

Антикоагулянты

Около 1/4 пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию, потребуют проведения хирургического вмешательства или инвазивной процедуры в течение 2 лет [29]. Периперационное ведение данных пациентов требует оценки риска ишемических событий и риска кровотечений хирургического вмешательства, а также зависит от применяемого антикоагулянта – прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) или варфарин. Для понимания сроков отмены того или иного препарата необходимо знать особенности его фармакодинамики и фармакокинетики, а также межлекарственных взаимодействий (табл. 3) [4].

Антагонисты витамина К

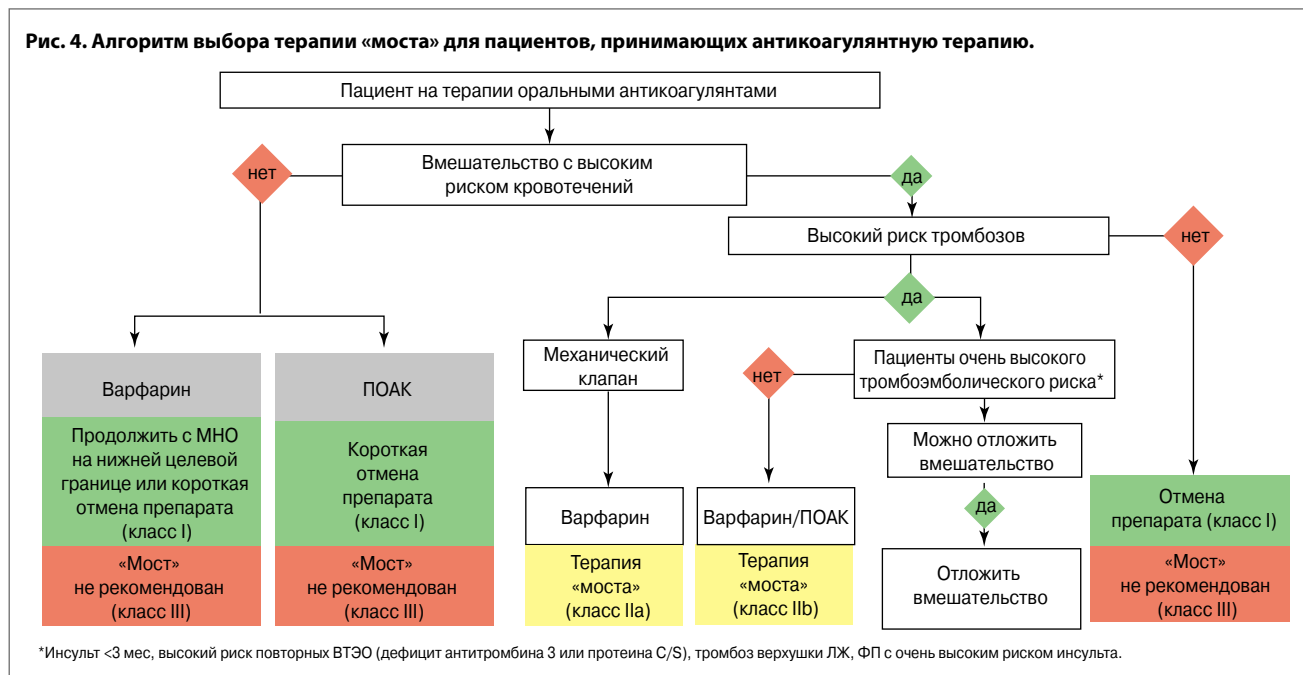
Антагонисты витамина К до сих пор остаются препаратом выбора у определенной когорты пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, однако далеко не все эти пациенты нуждаются в проведении терапии «моста».

У пациентов, принимающих варфарин, оперативные вмешательства с низким риском кровотечений могут выполняться без отмены препарата, достаточно снижения международного нормализованного отношения (МНО) до нижней терапевтической границы. При проведении вмешательств с высоким риском кровотечений целесообразно снижение МНО до уровня $\leq 1,5$ вне зависимости от того, будет ли применяться «мост».

Таблица 3. Фармакодинамика, фармакокинетика и межлекарственные взаимодействия пероральных антикоагулянтов [4]

	Варфарин	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Механизм	VKORC1	FXa	FIIa	FXa	FXa
Применение	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально	Перорально
Время до C_{max} , ч	2–6	3–4	1,25–3	1–2	2–4
Пролекарство	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Биодоступность, %	>95	50	6,5	62	80–100
Межлекарственные взаимодействия	CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2, CYP3A4, витамин К	Ингибиторы или индукторы CYP3A4, P-гликопротеина	Ингибиторы или индукторы P-гликопротеина	Ингибиторы P-гликопротеина	Ингибиторы или индукторы CYP3A4, P-гликопротеина
Период полувыведения, ч	36–48	12	12–14	6–11	7–11 (11–13 у пожилых)
Срок действия после последней дозы	~5 дней	24 ч	24 ч	24 ч	24 ч
Почечный клиренс активного метаболита, %	Нет	27	85	37–50	33
Режим дозирования	Под контролем МНО	2 раза в день	2 раза в день	1 раз в день	1 раз в день (2 раза в день)

Рис. 4. Алгоритм выбора терапии «моста» для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию.



Терапия «моста» на фоне приема варфарина показана пациентам, подвергающимся вмешательствам с высоким риском кровотечений и наличием механического протеза клапана сердца. В редких случаях можно рассмотреть терапию «моста» у пациентов, принимающих варфарин по поводу венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) или фибрилляции предсердий (ФП), которые имеют очень высокий тромбоэмболический риск: инсульт <3 мес, высокий риск повторных тромбоэмболических осложнений – ТЭО (дефицит антитромбина 3 или протеина C/S), тромбоз верхушки ЛЖ, ФП с очень высоким риском инсульта (более 6 баллов по CHA2DS2VASc); рис. 4 [2, 30, 31].

У пациентов же, не попадающих под критерии высокого риска ТЭО, целесообразна тактика ведения с отменой варфарина без терапии «моста» [32]. Современные двустворчатые механические протезы аортального клапана сопряжены с относительно низким риском ТЭО, и при отсутствии иных факторов риска и синусовом ритме можно рассмотреть периоперационное ведение таких пациентов также без применения терапии «моста» [32].

НМГ формально является единственным препаратом, одобренным для проведения «моста» у пациентов с механическим протезом клапана сердца. Однако результаты метаанализа показали отсутствие достоверной разницы в рисках кровотечений и ТЭО при применении НМГ по сравнению с НФГ [33]. Терапия «моста» НМГ проводится по стандартной схеме: болюс 80 ЕД/кг, максимально до 5 тыс. ЕД + инфузия 18 ЕД/кг/ч с контролем активированного частичного тромбопластинного времени и коррекцией дозы (цель – увеличение активированного частичного тромбопластинного времени в 1,5–2 раза от референсных значений). НМГ применяется в стандартной лечебной дозировке с коррекцией на клиренс креатинина. У пациентов с ожирением или почечной недостаточностью, у которых затруднительно оценить терапевтическую дозу НМГ, возможна оценка активности в крови фактора анти-Ха. Последняя доза НМГ вводится пациенту за 12 ч до оперативного вмешательства, в случае применения НФГ инфузия прекращается за 4 ч. Возобновление варфарина пациенту производится через 12–24 ч от вмешательства, первые 2 сут в виде «нагрузочной» дозы (ранее эффективная доза плюс 50%), далее – прием обычной для пациента дозы варфарина. Возобновление НМГ или НФГ должно произойти в течение 12–24 ч после выполненного оперативного лечения, в случае очень высокого риска кровотечений допустимо возобновление тера-

пии в течение 48 ч от вмешательства, в редких случаях – в течение 72 ч, однако смысл терапии «моста» в таком случае несколько теряется [4].

Регионарная анестезия и варфарин

Для безопасного проведения спинальной/эпидуральной анестезии и люмбальной пункции уровень МНО у пациентов, принимающих варфарин, должен быть в пределах референсных значений. В случае крайней необходимости возможно проведение вмешательства на МНО <1,5. Возобновление варфарина возможно только после удаления эпидурального катетера [9]. При необходимости продленной эпидуральной анестезии у пациентов на терапии варфарином, в особенности требующих терапии «моста», сроки отмены тех или иных антикоагулянтов необходимо обсуждать коллегиально с привлечением хирурга, анестезиолога и кардиолога.

Прекращение действия антагонистов витамина К

Одной из опций прекращения антикоагулянтного действия варфарина остается применение витамина К. Однако стоит отметить, что пероральная и парентеральная форма витамина К, зарегистрированная в РФ (менадион), не является аналогом витамина К1 и не может использоваться для быстрого прекращения действия варфарина.

В случае необходимости немедленного прекращения действия варфарина может использоваться концентрат протромбинового комплекса. Преимущество отдается концентрату, содержащему 4 фактора свертывания, и его дозы могут быть рассчитаны в зависимости от уровня МНО (МНО 2–4 – 25 ЕД/кг, МНО 4–6 – 35 ЕД/кг, МНО >6 – 50 ЕД/кг, максимальная доза 5 тыс. ЕД на 100 кг). В отсутствие четырехкомпонентного концентрата протромбинового комплекса допустимо применение трехкомпонентного концентрата или свежезамороженной плазмы [34]. В случае тромбоцитопении (тромбоциты ≤60×10⁹/л) показана трансфузия тромбоконцентрата [4]. Возобновление антикоагулянтов после контроля кровотечения должно обсуждаться в составе мультидисциплинарной команды в зависимости от риска кровотечения и ТЭО.

Прямые оральные антикоагулянты

В настоящий момент на нашем рынке представлено 3 препарата из группы ПОАК: дабигатрана этексилат (прямой ингибитор тромбина), аписабан и ривароксабан

(ингибиторы фактора Ха). Прием ПОАК в большинстве случаев не предусматривает терапию «моста» и требует лишь адекватной отмены препарата в сроки, соответствующие риску кровотечений планируемого хирургического вмешательства, а также оценки клиренса креатинина (табл. 4) [35–37]. Терапия «моста» должна рассматриваться лишь у достаточно узкой группы пациентов с высоким периоперационным риском ТЭО: инсульт <3 мес, высокий риск повторных ВТЭО (дефицит антитромбина 3 или протеина C/S), тромбоз верхушки ЛЖ, ФП с очень высоким риском инсульта (более 6 баллов по CHA2DS2VASc) [2, 30, 31].

Вмешательства с очень низким риском кровотечений могут проводиться без отмены ПОАК на «излете» действия препарата (12/24 ч после последнего приема препарата) с возобновлением препарата в тот же или на следующий день. Вмешательства с низким риском кровотечений требуют отмены препарата в среднем за сутки до предполагаемого вмешательства и возобновлением приема через 24 ч. Вмешательства с высоким риском кровотечений подразумевают отмену ПОАК за 48 ч до предполагаемого вмешательства с возобновлением приема через 48 (72) ч после него. На этот срок при достижении адекватного гемостаза у пациентов может применяться профилактическая доза НМГ/НМГ. Использование сниженной дозы ПОАК в периоперационном периоде с целью снижения риска кровотечений не рекомендуется [4].

У пациентов, принимающих ПОАК, показатели коагулограммы могут зависеть от сроков приема препарата перед сдачей анализа крови и не являются достаточным критерием для изменения дозы препарата или его отмены. Также не требуется рутинная оценка плазменных концентраций ПОАК при проведении плановых оперативных вмешательств [38, 39].

Отдельного внимания заслуживают вмешательства с очень высоким риском кровотечений – спинальная/эпидуральная анестезия и люмбальная пункция. Данные вмешательства требуют прекращения терапии ПОАК на срок до 5 периодов полувыведения (не менее 72 ч) и согласно российской инструкции к лекарственному препарату невозможны на фоне приема дабигатрана. Это, несомненно, повышает риск ТЭО у пациентов и может влиять на выбор анестезиологической тактики перед оперативным вмешательством. Прекращение лечебной дозы НМГ перед данной категорией вмешательств необходимо за 24 ч, профилактической – за 12, для НФГ этот срок составляет 6 ч. Возобновление терапии ПОАК или терапии НМГ/НФГ в лечебной дозе возможно через 24 ч (не ранее) от пункции субдурального/эпидурального пространства или удаления эпидурального катетера, для профилактической дозы НМГ/НФГ это время составляет 12 ч. Следует иметь в виду, что возобновление ПОАК или иных антикоагулянтов в лечебной дозе невозможно на период нахождения у пациента эпидурального катетера, допустимо лишь использование профилактической дозы НМГ/НФГ [9].

Экстренные вмешательства у пациентов, принимающих ПОАК

При необходимости проведения внепланового хирургического вмешательства у пациентов, принимающих ПОАК, рекомендуются незамедлительная отмена ПОАК и контроль коагулограммы. О достаточной концентрации препарата в плазме крови может говорить повышение тромбинового времени в случае дабигатрана и анти-Ха активности для аликсабана и ривароксабана [40]. С целью быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта для пациентов, принимающих дабигатран, доступен к применению специфический антагонист идаруцизумаб. Что касается ингибиторов фактора Ха, для них разработан препарат аднексанет альфа, на настоящий момент не зарегистрированный в РФ. Также следует упомянуть, что аднексанет альфа

Таблица 4. Отмена ПОАК в зависимости от риска кровотечений планируемого вмешательства.

Клиренс креатинина	Дабигатран	Ривароксабан, аликсабан		
Нет «моста» с НМГ/НФГ				
Очень низкий риск – провести процедуру на «излете» действия ПОАК (12/24 ч после приема). Возобновить вечером того же дня или утром следующего				
≥80	низкий риск	высокий риск	низкий риск	высокий риск
50–79	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
30–49	≥36 ч	≥72 ч		
15–29	≥48 ч	≥96 ч	≥36 ч	
<15	–	–	–	–
Возобновить ПОАК через 24 ч после процедуры низкого риска и 48–72 ч после процедуры высокого риска. На высоком риске можно рассмотреть профилактическую дозу НМГ/НФГ до возобновления полной дозы ПОАК в промежутке 48–72 ч.				

связывается не только с ПОАК, но и с другими ингибиторами фактора Ха, таким образом, его применение может повлиять на эффективность терапии НМГ или НФГ после оперативного вмешательства [1]. В случае недоступности специфических антагонистов ПОАК для нейтрализации их эффекта может применяться концентрат протромбинового комплекса, однако доказательной базы для его применения на настоящий момент все еще недостаточно. Проведение спинальной и эпидуральной анестезии у пациентов с внеплановыми хирургическими вмешательствами на фоне приема ПОАК не рекомендовано.

Комбинированная терапия ПОАК и антиагрегантами

Большинство пациентов, принимающих антикоагулянты и нуждающихся в антитромботической терапии по поводу недавнего ЧКВ, согласно последним рекомендациям могут получать двойную терапию антиагрегант + антикоагулянт через короткое время после вмешательства [3, 41]. Плановое НСХ должно проводиться не ранее 6 мес после планового ЧКВ и 12 мес после ОКС, когда возможна безопасная отмена антиагреганта. Периоперационная отмена антикоагулянтной терапии должна происходить по вышеизложенным рекомендациям. Однако тактика ведения данных пациентов при необходимости проведения НСХ в сроки ранее 6 мес от ЧКВ на настоящий момент не определена рекомендациями, и в случае каждого пациента решение о проведении терапии «моста» или отмене антиагрегантов должно приниматься индивидуально. В случае приема антиагрегантной терапии по другим показаниям, к примеру наличие ФП и недавнее TAVI, отмена антиагреганта может проводиться перед планируемым вмешательством безопасно для пациента вне зависимости от сроков TAVI [42].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с онкологическими заболеваниями

Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, помимо рисков ТЭО имеют высокие риски кровотечений. Геморрагические риски связаны с локализацией опухоли (желудочно-кишечный тракт – ЖКТ, головной мозг), тромбоцитопенией и иными изменениями гемостаза (поражение костного мозга, химиотерапия или непосредственно сама опухоль), а также сопутствующими заболеваниями (почечная или печеночная недостаточность, токсическое действие на ЖКТ). Также нельзя забывать о межлекарственных взаимодействиях химиотерапевтических препаратов и антикоагулянтов (табл. 5). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии следует оценить риск кровотечений у пациента с онкологическим заболеванием и при очень высоком риске при возможности воздержаться от антикоагулянтной терапии [25]. К очень высокому риску кровотечений относятся недавнее или развивающееся поражение головного мозга, уровень тромбоцитов менее

25×10⁹/л, продолжающееся кровотечение или «большое» кровотечение в течение последнего месяца (снижение гемоглобина на 20 г/л и более, трансфузия 2 и более доз эритроцитов, кровотечение в «критические» области (интракраниально или интраспинально, в полость перикарда, ретроперитонеально, интраокулярно, внутримышечно с развитием компартмент-синдрома или в полость сустава [43]. Также выделены отдельные клинические состояния, когда применению ПОАК следует предпочесть подкожное введение НМГ. К ним относятся неоперированные злокачественные опухоли ЖКТ и мочеполовой системы, хроническая болезнь почек V стадии, межлекарственные взаимодействия химиотерапии и ПОАК, уровень тромбоцитов менее 50×10⁹/л. В случае снижения тромбоцитов от 25 до 50×10⁹/л целесообразно рассмотреть сниженную вдвое дозу НМГ, возможно также применение уменьшенной вдвое дозы ПОАК [1, 25].

При лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА у пациентов с онкологическими заболеваниями нужно учитывать, что ПОАК для лечения ВТЭО не рекомендованы к применению в течение 1 нед после «большого» хирургического вмешательства. Это можно объяснить необходимостью применения увеличенных доз апиксабана и ривароксабана по протоколу лечения ВТЭО [44, 45]. Необходимо помнить и о вероятном снижении терапевтического эффекта ПОАК у пациентов после гастрэктомии и обширной резекции тонкого кишечника, а также у пациентов с токсическим поражением ЖКТ (например, рвотой).

Отдельно следует упомянуть катетер-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Длительность антикоагулянтной терапии должна составлять не менее 3 мес в случае, если катетер удален, и должна продолжаться неопределенно долго в случае сохранения катетера/порта.

Пациентам со злокачественными новообразованиями и высоким риском ВТЭО целесообразно проводить профилактику антикоагулянтами на амбулаторном этапе. Оценка риска может проводиться с помощью шкал Khorana или COMPASS-CAT [46, 47]. Ранее с этой целью использовались НМГ в профилактической дозе, однако нельзя не учитывать неудобство подкожных инъекций для пациента, а также возможные осложнения со стороны места пункции. В настоящее время доказана возможность использования апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки с целью первичной профилактики ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями [48, 49]. Однако следует учитывать все вышеизложенные факторы при выборе антикоагулянта у данной категории пациентов и возможные ограничения к их применению.

Клинический случай

Пациент 66 лет поступил в ММКЦ «Коммунарка» 27.06.2022 с целью оперативного вмешательства в объеме гемиколэктомии по поводу мультифокального рака ободочной кишки. Из анамнеза известно, что пациент длительно страдал гипертонической болезнью с адекватным контролем артериального давления, СД 2-го типа. В 2017 г. перенес ИМ без подъема ST, госпитализирован, выполнено ЧКВ со стентированием передней нисходящей артерии в 2 этапа. В 2021 г. по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено образование легкого, с целью возможного оперативного лечения дообследован, выполнены коронарная ангиография и последующее многоэтапное стентирование коронарных артерий (10.2021, 21.12.2021, 08.02.2022), последнее вмешательство 29.04.2022 – стентирование передней нисходящей артерии, баллонная ангиопластика огибающей артерии и рестеноза стента в правой коронарной артерии. В рамках онкопоиска пациенту выполнена колоноскопия, выявлен рак ободочной кишки,

Таблица 5. Межлекарственные взаимодействия ПОАК и препаратов для химиотерапии			
	Дабигатрана этексилат	Апиксабан	Ривароксабан
<i>Ингибиторы митоза</i>			
Паклитаксел			
Винбластин			
Доцетаксел, винкристин			
Винорелбин			
<i>Антиметаболиты</i>			
Метотрексат			
Пеметрексед, аналоги пуринов и пиримидинов			
<i>Ингибиторы топоизомеры</i>			
Топотекан			
Иринотекан			
Этопозид			
<i>Антрациклины/антрацендионы</i>			
Доксорубин			
Идарубин			
Даунорубин			
Митоксантрон			
<i>Алкилирующие препараты</i>			
Изофосфамид			
Циклофосфамид			
Ломустин			
Бисульфат			
Бендамустин			
Хлорамбуцил, мелфалан, кармустин, прокарбазин, дакарбазин, темозоломид			
<i>Препараты платины</i>			
Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин			
<i>Интеркалирующие агенты</i>			
Блеомицин, дактиномицин			
Митомидин С			
<i>Ингибиторы тирозинкиназы</i>			
Иматиниб, кризотиниб			
Нилотиниб, лапатиниб			
Вемурафениб			
Дазатиниб			
Вандетаниб, сунитиниб			
Эрлотиниб, gefitinib			
<i>Моноклональные антитела</i>			
Брентуксимаб			
Ритуксимаб, алемтузумаб, цетуксимаб, трастузумаб, бевацизумаб			
<i>Гормональные агенты</i>			
Абиратерон			
Энзалутамид			
Бикалутамид			
Тамоксифен			
Анастрозол			
Флутамид			
Летрозол, фулвестрант			
Ралоксифен, леупролид, митотан			
<i>Иммуномодулирующие агенты</i>			
Циклоспорин			
Дексаметазон			
Такролимус			
Преднизон			
Темсиrolimus, сиролимус			
Эверолимус			

Желтый: с осторожностью, особенно при полипрагмазии или 2 и более желтых/высокие риски кровотечений; оранжевый: высокий риск применений, избегать при возможности; красный: противопоказано из-за высоких концентраций в плазме; синий: противопоказано из-за снижения концентрации ПОАК; голубой: с осторожностью, особенно при полипрагмазии или 2 и более голубых из-за снижения концентрации НОАК; аналоги пуринов: меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, кладрибин, клофарабин, флударбин; аналоги пиримидинов: фторурацил, капецитабин, цитарабин, гемцитабин, азациитидин, децитабин.

при биопсии образования легкого диагностирован соли-тарный метастаз опухоли ободочной кишки. На момент поступления в стационар функциональный статус паци-ента составлял более 4 МЕТ, клиника стенокардии напря-

жения при привычных нагрузках не возникала, по данным эхокардиографии ФВ ЛЖ составляла 53%, отсутствовали признаки легочной гипертензии и значимые нарушения со стороны клапанного аппарата. Пациент находился на

терапии: клопидогрел 75 мг, АСК 100 мг, эналаприл 20 мг, индапамид 1,5 мг, бисопролол 10 мг, спиронолактон 25 мг, амлодипин 10 мг, розувастатин 40 мг, эзетимиб 10 мг, метформин 850 мг, дапаглифлозин 10 мг. Учитывая недавние сроки от момента последнего ЧКВ (2 мес), множественные ЧКВ, в том числе ввиду рестеноза ранее установленного стента, принято решение о проведении терапии «моста» с блокаторами рецепторов Пб/Ша в периоперационном периоде. Оперативное лечение запланировано на 06.07.2022; 01.07.2022 пациенту отменен клопидогрел, с 03.07.2022 начата инфузия тирофибана 0,1 мкг/кг/мин до утра 06.07.2022 с прекращением инфузии за 4 ч до подачи в операционную. Однако во время проведения холтеровского мониторингования ЭКГ 03.07.2022 у пациента впервые зарегистрирована пароксизмальная форма ФП, в связи с чем к терапии 04.07.2022 и 05.07.2022 добавлен энوکсапарин натрия 1 мг/кг 2 раза в сутки. Вмешательство выполнено 06.07.2022, прошло без осложнений, 07.07.2022 пациенту отменена АСК и возобновлен клопидогрел 600 мг, далее по 75 мг/сут, 09.07.2022 начата терапия апиксабаном 5 мг 2 раза в сутки. Течение послеоперационного периода у пациента осложнилось серозной областью послеоперационного шва, однако геморрагических осложнений не отмечено. Пациент выписан на двойной антитромботической терапии: апиксабан 5 мг 2 раза в сутки и клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки сроком до года от последнего ЧКВ.

Заключение

Периоперационное ведение пациентов, принимающих ту или иную антитромботическую терапию, требует от врача персонализированного подхода к каждому из них. Оценка индивидуального риска тромботических и геморрагических осложнений, а также наличие диалога с оперирующим хирургом позволяют определить необходимые сроки проведения вмешательства без ухудшения прогноза пациента, что особенно важно у пациентов со злокачественными новообразованиями. Принятие решения о той или иной тактике ведения пациента в составе мультидисциплинарной команды является ключевым для достижения оптимального результата в случае сложной клинической ситуации.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612-76.
2. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871-98.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». М., 2020 (Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii "Fibrillatsiia i trepetanie predserdii u vzroslykh". Moscow, 2020 (in Russian)).
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J*. 2022;00:1-99.
5. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018;168:237-44.
6. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-42.
7. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-9.
8. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2414-27.
9. Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(2):100-32.
10. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, et al. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:920-7.
11. Saia F, Belotti LMB, Guastaroba P, et al. Risk of adverse cardiac and bleeding events following cardiac and noncardiac surgery in patients with coronary stent: how important is the interplay between stent type and time from stenting to surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:39-47.
12. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, et al. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc*. 1992;67:15-21.
13. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2622-32.
14. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, et al. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg*. 2016;263:924-30.
15. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1038-49.
16. Holcomb CN, Hollis RH, Graham LA, et al. Association of coronary stent indication with postoperative outcomes following noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2016;151:462.
17. Rodriguez A, Guiler N, Mases A, et al. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: association with adverse events. *Br J Anaesth*. 2018;120:67-76.
18. Armstrong EJ, Graham L, Waldo SW, et al. Patient and lesion-specific characteristics predict risk of major adverse cardiovascular events among patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:617-27.
19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367.
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
21. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-84.
22. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2428-37.
23. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1550-63.
24. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society

- (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2022;00:1-133.
25. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, et al. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncol*. 2019;1:145-55.
 26. Roule V, Verdier L, Blanchart K, et al. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:38.
 27. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:29-37.
 28. Schiffer CA, Bohlke K, Anderson KC. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018;14:129-33.
 29. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888-96.
 30. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35-71.
 31. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205.
 32. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
 33. Caldeira D, David C, Santos AT, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:650-9.
 34. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:879-90.
 35. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*. 2012;126:343-8.
 36. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124:3692-8.
 37. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129:1850-9.
 38. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv*. 2020;4:3520-7.
 39. Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*. 2017;38(31):2431-9.
 40. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». М., 2021 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii "Ishemicheskii insul't i tranzitornaia ishemicheskaiia ataka u vzroslykh". Moscow, 2021 (in Russian)].
 41. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
 42. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;382:1696-707.
 43. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:202-4.
 44. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019;30:897-907.
 45. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol*. 2020;2:428-40.
 46. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
 47. Gerotziapas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist*. 2017;22:1222-31.
 48. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-9.
 49. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Контраст-ассоциированное острое повреждение почек после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике

В.А. Кузнецов^{1,2}, О.Ю. Миронова^{✉2}, А.М. Грицанчук¹, В.В. Фомин²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить частоту развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) у пациентов с различными формами острого коронарного синдрома (ОКС).

Материалы и методы. В наблюдательное открытое одноцентровое проспективное исследование включены 83 пациента с ОКС, имеющие показания к проведению чрескожного коронарного вмешательства. Из них 40 включены в группу ОКС с подъемом сегмента ST и 43 пациента – в группу ОКС без подъема сегмента ST. Работа зарегистрирована в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT04163484. Всем пациентам до вмешательства проводились общий осмотр, электрокардиография, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, далее в динамике через 24 и 48 ч после вмешательства оценивался уровень сывороточного креатинина (СК). Первичной конечной точкой являлось развитие КА-ОПП в стационаре в соответствии с критериями KDIGO в течение 72 ч или до выписки из стационара.

Результаты. Увеличение уровня СК на 25% от исходного отмечено у 6 человек в каждой подгруппе ОКС. Выраженное увеличение СК на 50% и снижение скорости клубочковой фильтрации выявлено только у 2 больных (по одному в каждой подгруппе ОКС).

Заключение. Исследование показало, что частота развития КА-ОПП у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST составила 2,3%, в группе пациентов с ОКС без подъема сегмента ST – 2,5%.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, контраст-ассоциированное острое повреждение почек, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, контраст-индуцированное острое повреждение почек

Для цитирования: Кузнецов В.А., Миронова О.Ю., Грицанчук А.М., Фомин В.В. Контраст-ассоциированное острое повреждение почек после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2022;24(10):713–717. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201925

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: a real-world study

Vladimir A. Kuznetsov^{1,2}, Olga Yu. Mironova^{✉2}, Alexander M. Gritsanчук¹, Victor V. Fomin²

¹Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the incidence of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) in patients with various forms of the acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. An observational, open, single-center, prospective study included 83 patients with ACS with indications for percutaneous coronary intervention. Of these, 40 were included in the ST-segment elevation ACS group, and 43 patients were included in the non-ST-segment elevation ACS group. The study is registered at ClinicalTrials.gov as NCT04163484. Before the intervention, all patients had a general examination, ECG, complete blood count, blood chemistry, and blood coagulation tests. Later, 24 and 48 hours after the intervention, the serum creatinine (SC) trend was assessed. The primary endpoint was the development of in-hospital CA-AKI according to KDIGO criteria within 72 h or before hospital discharge.

Results. An increase in SC level by 25% from the baseline was observed in 6 patients in each subgroup of ACS. A marked increase in SC by 50% and a decrease in glomerular filtration rate were reported only in 2 patients (one in each subgroup of ACS).

Conclusion. The study showed that the incidence of CA-AKI in patients with ACS with ST-segment elevation was 2.3%, and in the group of patients with ACS without ST-segment elevation – 2.5%.

Keywords: contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, contrast-induced acute kidney injury

For citation: Kuznetsov VA, Mironova OYu, Gritsanчук AM, Fomin VV. Contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: a real-world study. Consilium Medicum. 2022;24(10):713–717. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201925

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Миронова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

✉ **Olga Yu. Mironova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Введение

В России смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы на протяжении многих лет остается на первом месте среди всех неинфекционных заболеваний [1].

В частности, за 2020 г. от инфаркта миокарда (ИМ) в Российской Федерации, по данным официальной статистической информации (Росстат), умерли 39,66 человека на 100 тыс. населения [2].

Однако с постепенным внедрением в клиническую практику сначала тромболитической терапии, а затем и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), смертность от ИМ значительно снизилась (рис. 1) [2].

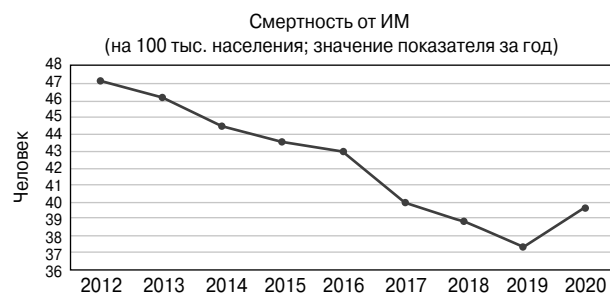
В эру рентгеноконтрастных методов диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями большое клиническое значение получило контраст-ассоциированное острое почечное повреждение (КА-ОПП). По данным многих исследований, КА-ОПП – 3-я по значимости причина ОПП, на нее приходится 10% всех случаев ОПП в стационаре, оно развивается у 3–19% пациентов, перенесших рентгеноконтрастное исследование или лечение [3–5]. Приблизительно у 4% пациентов с КА-ОПП, имеющих хроническую болезнь почек, и у 3% пациентов, перенесших ЧКВ по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), требуется проведение заместительной почечной терапии [6, 7]. Вероятность данного осложнения увеличивается до 25% у пациентов с исходно сниженной почечной функцией или при наличии нескольких факторов риска [8]. В настоящий момент имеется большое количество данных, показывающих, что контраст-ассоциированное повреждение почек – это независимый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС и выполненным ЧКВ [9, 10].

По данным KDIGO, КА-ОПП диагностируется при наличии повышения уровня креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после проведения ЧКВ [11].

Патогенез данного осложнения не до конца изучен, но все же удается выделить 5 основных механизмов патологического влияния контрастного вещества на почечную паренхиму:

- 1) контрастное вещество обладает прямым токсическим действием на эпителий клеток почечных канальцев;
- 2) гипоксия медуллярного вещества почки из-за уменьшения количества вазодилаторов (оксида азота, простагландинов), повышения активности почечных вазоконстрикторов (вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина, аденозина);
- 3) выброс свободных радикалов и развитие окислительного стресса;
- 4) после введения контраста начинается опосредованная активация каскада комплемента, выброс воспалительных цитокинов;
- 5) активируется механизм тубулогломерулярной обратной связи: в почечных канальцах возникает спазм со-

Рис. 1. Смертность от ИМ в РФ.



судов клубочкового вещества почек за счет повышения гидростатического давления, все это приводит к снижению почечной фильтрации и повышению сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к развитию апоптоза [12].

В настоящее время пристальное внимание уделяется факторам риска развития данного осложнения, которых к настоящему моменту удалось выделить большое количество. Основные из них: возраст, женский пол, анемия, сахарный диабет (СД), повышенная скорость оседания эритроцитов, наличие гипотензии, застойная сердечная недостаточность, объем вводимого контрастного вещества, использование внутриаортальной баллонной контрапульсации, наличие хронической патологии почек и др. [13].

Материалы и методы

В одноцентровое открытое когортное проспективное исследование включены 86 пациентов с диагнозом ОКС с подъемом сегмента *ST* ($n=40$) или без подъема сегмента *ST* ($n=43$). Все пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОКС [2, 14]. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от типа ОКС. ОКС определялся как термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию.

Острый ИМ: острое повреждение миокарда вследствие его ишемии [14]. Все пациенты имели показания к ЧКВ, соответствовали критериям включения в исследование и проходили лечение в отделении кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского» в период с 2021 по 2022 г. Работа зарегистрирована в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT04163484 и выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№22-21 от 09.12.2021).

Кузнецов Владимир Алексеевич – зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии для больных кардиологического профиля ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского», аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vladimir.86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1971-6864

Гричанчук Александр Михайлович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского». E-mail: gricanchukdoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6738-6831

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Vladimir A. Kuznetsov – Graduate Student, Konchalovsky City Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vladimir.86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-1971-6864

Alexander M. Gritsanichuk – Cand. Sci. (Med.), Konchalovsky City Clinical Hospital. E-mail: gricanchukdoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6738-6831

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	ОКС с подъемом (стандартное отклонение)		ОКС без подъема (стандартное отклонение)		P
	число больных (n=40)	число больных, %	число больных (n=43)	число больных, %	
Возраст, лет	65,3±7,44		65,0±10,1		0,88
Мужской пол	21	52,5	30	69,7	–
Масса тела, кг	84,1±11,3		85,1±13,1		0,71
ИМТ, кг/м ²	28,7±3,7		29,0±4,6		0,74
Исходный креатинин	99,0±16,3		105,4±24,8		0,17
ЛПНП	2,8±0,79		3,0±0,8		0,25
Исходная мочевина	6,0±2,1		6,9±2,3		0,07
Пациенты с ОССН* (Killip II–IV)	2	5	2	4,6	–
Исходный гемоглобин	142,2±13,7		142±15,2		0,95
Анемия	4	10	7	16,2	–
СД	11	27,5	15	34,8	–
Гиперурикемия	22	55	28	65,1	–
КА-ОПП	4	10	5	11,6	–
Всего больных	40	100	43	100	–

*ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность
Примечание. Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня МК (значимым уровнем повышения МК мы считали уровень более 360 мкмоль/л), анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и ниже 12 г/дл у женщин.

Таблица 2. Частота использования потенциально нефротоксичных препаратов в исследуемой группе пациентов

Препарат	Число пациентов, n (%)	
	ОКС с подъемом сегмента ST	ОКС без подъема сегмента ST
Метформин	0 (0)	2 (4,6)
β-Адреноблокаторы	40 (100)	38 (88)
НПВС	0 (0)	0 (0)
ИАПФ	21 (52)	21 (48)
БРА	19 (48)	21 (48)
Статины	39 (97)	42 (97)

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Под термином КА-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO по острому повреждению почек [15] понималось повышение уровня креатинина более чем на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после проведения ЧКВ.

Артериальная гипертензия (АГ) определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [16] как повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Хроническую сердечную недостаточность принято рассматривать в рамках определения Европейского общества кардиологов [17] как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (например, одышкой, отеками нижних конечностей и слабостью), которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений (например, повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких, периферические отеки), ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.

Диагноз СД устанавливался после консультации эндокринолога, если не выявлен ранее.

Гиперурикемия определялась как состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л [18].

Анемией в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения считалось состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл – у женщин [19].

Дислипидемии – состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [20, 21]. В нашей работе повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) считался более 2 ммоль/л.

Все пациенты поступали в отделение кардиореанимации с направительным диагнозом ОКС. Всем пациентам до выполнения ЧКВ проводилось 12-канальное электрокардиографическое исследование и забор крови из периферической вены для определения общего и биохимического анализов крови, коагулограммы. Также до ЧКВ, если это не увеличивало время доставки пациента в операционную, выполнялась эхокардиография. При наличии на электрокардиограмме подъема сегмента ST или его эквивалентов (например, блокада левой ножки пучка Гиса) пациент экстренно транспортировался в рентгеноперационную [2, 14]. Если на кардиограмме критерии ОКС с подъемом ST отсутствовали, то пациент находился в отделении кардиореанимации до получения данных о динамике уровня тропонина Т (6-часовой протокол), а далее выполнялось ЧКВ. Все пациенты получали блокатор P2Y12-рецепторов – тикагрелор при отсутствии противопоказаний, при невозможности лечения тикагрелором в качестве блокатора P2Y12-рецепторов применялся клопидогрел. Всем пациентам пероральная гипогликемическая терапия заменена на инсулин. Все эндоваскулярные вмешательства производились на ангиографической установке PhilipsAlluraXperFD 10, в качестве контрастного вещества использовалась Йопромид-370, все имплантированные стенты имели лекарственное покрытие. Во время процедуры ЧКВ всем пациентам выполнялась инфузия 0,9% раствора хлорида натрия при отсутствии противопоказаний. Далее пациенты находились в отделении кардиореанимации, где получали такие группы препаратов, как дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β-адреноблокаторы, статины, ингибиторы протонной помпы, а при необходимости – антикоагулянты, вазопрессоры.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как следует из представленных данных, пациенты в 2 группах имели сходные показатели возраста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), исходного уровня креатинина и т.д. Также в обеих группах отмечены исходно повышенные уровни ЛПНП: среднее значение составило 2,8 и 3,0 ммоль/л в группе ОКС с подъемом

Определение	Число пациентов, n (%)	
	ОКС с подъемом ST	ОКС без подъема ST
Прирост уровня СК на 26,5 мкмоль/л и более от исходного	4 (10)	5 (11,6)
Прирост уровня СК на 40 мкмоль/л и более от исходного	2 (5)	4 (9,3)
Прирост уровня СК на 25% и более от исходного	6 (15)	6 (13,9)
Прирост уровня СК на 50% и более от исходного	1 (2,5)	1 (2,3)

сегмента ST и в группе ОКС без подъема сегмента ST соответственно.

Всем пациентам определялись уровни сывороточного креатинина (СК) на следующие сутки и через 48 ч после проведения ЧКВ.

В табл. 2 представлены сведения о потенциально нефротоксичных препаратах, которые получали пациенты, что в свою очередь могло также повлиять на частоту развития КА-ОПП в исследуемой группе больных.

Первичной конечной точкой в исследовании принимали развитие КА-ОПП, что является стандартом для исследований такого рода [13].

Результаты

На рис. 2 представлена клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование. Обращает внимание, что все пациенты с ОКС имели в анамнезе гипертоническую болезнь и подавляющее большинство – дислипидемию (84,3%). Напротив, анемия и СД 2-го типа встречались лишь в 13 и 31% случаев соответственно.

На рис. 3 показано количество сопутствующих заболеваний у больных с ОКС, включенных в исследование. Как видно из представленных данных, наличие 5 сопутствующих заболеваний отмечалось лишь у 2% пациентов, тогда как 2 и 3 сопутствующих заболевания имелись у 28 и 48% больных соответственно.

Частота развития КА-ОПП, как указано выше, определялась как по относительному приросту уровня СК, так и по абсолютному. Как указано в табл. 3, увеличение СК на 25% отмечалось примерно у 15% пациентов в обеих подгруппах ОКС (по 6 человек в каждой подгруппе). Отметим, что выраженное увеличение СК и снижение скорости клубочковой фильтрации зарегистрировано только у 2 больных (по одному в каждой подгруппе ОКС).

Обсуждение

В нашем исследовании средний возраст больных составил 65 лет, и большинство пациентов имели 2–3 сопутствующих заболевания. Полученные нами данные о частоте развития КА-ОПП у пациентов с ОКС схожи с международными данными [4, 5]. Частота развития данного осложнения не превышает 10–12% в обеих группах пациентов с ОКС. При этом важно отметить, что эти показатели соответствовали I стадии острого повреждения почек, и лишь 2% пациентов имели существенное повышение уровня СК более 50% от исходного уровня. Больные с подтвержденным ОПП в основном имели несколько сопутствующих заболеваний (3–4 сопутствующих заболевания), были старше и имели большее количество факторов риска. Возможно, такая сравнительно небольшая частота развития почечной дисфункции связана с мероприятиями, направленными на профилактику развития данного осложнения: отмена метформина перед вмешательством, адекватная гидратация в до- и интраоперационном периоде, отмена всех потенциально нефротоксичных

Рис. 2. Сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование (n=83).

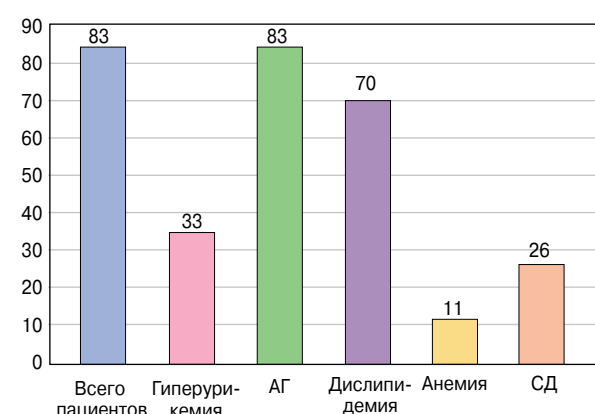
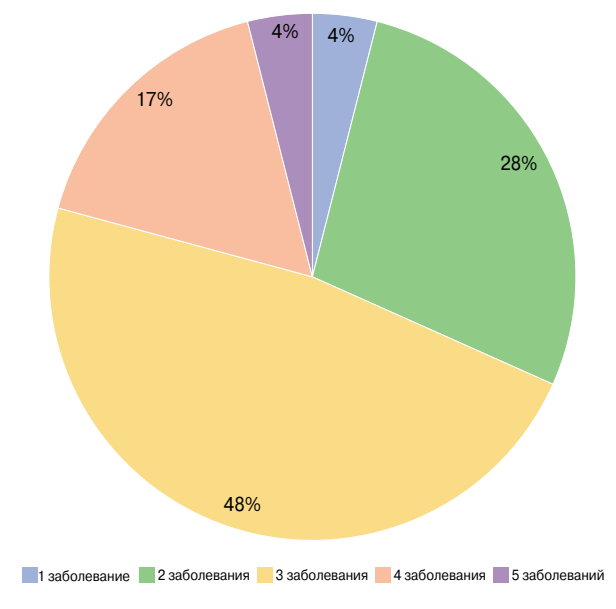


Рис. 3. Количество сопутствующих заболеваний у пациентов выборки (n=83).



препаратов. Все пациенты с развившимся ОПП не требовали специальных методов лечения (например, заместительной почечной терапии). Обычно почечная дисфункция разрешалась на 3–4-й день самостоятельно либо при помощи продолжительной инфузии физиологического раствора хлорида натрия со скоростью 60–80 мл/ч. Практически все пациенты, включенные в исследование, получали тот или иной ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в основном эналаприл или лозартан), что не сопровождалось увеличением риска развития КА-ОПП, а также не потребовало отмены препарата при развитии данного осложнения. Не до конца ясной остается проблема влияния самого факта ОКС на риск развития КА-ОПП. Для понимания этой проблемы необходимы сравнительные исследования на больших выборках.

Заключение

Проблема КА-ОПП в реальной клинической практике врача-кардиолога и кардиореаниматолога является достаточно актуальной. Осведомленность врачей и своевременные мероприятия, направленные на профилактику и лечение данного осложнения, позволяют существенно снизить частоту и степень тяжести этого синдрома, развивающегося после использования рентгеноконтрастных веществ.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (№22-21 от 09.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (№22-21 of 09.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Официальная статистика. Население. Демография. Число умерших по причинам смерти в 2019 году. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>. Ссылка активна на 24.10.2022 [Official statistics. Population. Demography. The number of deaths by cause of death in 2019. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru>. Accessed: 24.10.2022 (in Russian)].
2. ЕМИСС государственная статистика. Режим доступа: <https://fedstat.ru/indicator/59776>. Ссылка активна на 24.10.2022 [EMISS state statistics. Available at: <https://fedstat.ru/indicator/59776>. Accessed: 24.10.2022 (in Russian)].
3. Abe M, Morimoto T, Akae M, et al. Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):362-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.009
4. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36:730-40.
5. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1465-73. DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.099
6. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002;90:1068-73.
7. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:300-5.
8. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:261-2.
9. Yang Y, George KC, Luo R, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):374. DOI:10.1186/s12882-018-1161-5
10. Almandarez M, Gurm HS, Mariani J Jr, et al. Procedural Strategies to Reduce the Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury During Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(19):1877-88.
11. KDIGO Working Group. Section 4: contrast-induced AKI. *Kidney Int Suppl.* 2011;2012(2):88.
12. Jorgensen AL. Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology and Preventive Strategies. *Crit Care Nurse.* 2013;33(1):37-46. DOI:10.4037/ccn2013680
13. Pistolesi V, Regolisi G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol.* 2018;31(6):797-812. DOI:10.1007/s40620-018-0498-y
14. Рекомендации Министерства здравоохранения РФ по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST; 2022. Режим доступа <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr154.pdf>. Ссылка активна на 24.10.2022 [Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on the management of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome; 2022. Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr154.pdf>. Accessed: 24.10.2022 (in Russian)].
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl.)*. 2012;2(2):1-164. DOI:10.1038/kisup.2012.2
16. Williams B, Mancia G, De Backer G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2018;25(6):1105-87.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021.PMID: 34447992
18. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8-21 [Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686
19. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1970 [Alimentarnye anemii. Doklad nauchnoi gruppy VOZ. Zheneva, 1970 (in Russian)].
20. Евразийская ассоциация кардиологов, Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2020. Режим доступа: https://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf. Ссылка активна на 24.10.2022 [Evrasijskaia assotsiatsiia kardiologov, Natsional'noe obshchestvo po izucheniiu ateroskleroza (NOA). Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Moscow, 2020. Available at: https://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Diagnosis_and_correction_of_lipid_metabolism_disorders_for_the_prevention_and_treatment_of_atherosclerosis.pdf. Accessed: 24.10.2022 (in Russian)].
21. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2017;43(6):901-3. DOI:10.1007/s00134-017-4732-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов

И.Х. Камолов✉, Д.А. Асадов, Т.С. Сандодзе, И.Е. Чернышева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Внедрение в клиническую практику коронарных стентов кратно сократило частоту повторных обращений пациентов за медицинской помощью по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой. Позднее стентам с лекарственным покрытием удалось на порядок уменьшить частоту развития рестеноза в области вмешательства. При этом на первый план вышли более поздние осложнения, опосредованные имплантацией стента, покрытого полимером, содержащим цитостатический препарат. Механизм поздних осложнений в стенте многокомпонентен и в основном обусловлен ответной реакцией организма на длительное присутствие полимера – носителя лекарственного вещества на поверхности коронарного стента. В настоящее время наблюдается тенденция к возвращению технологий бесполимерного лекарственного покрытия, которые реализуются благодаря определенным модификациям поверхностных структур стента для лучшего удержания и правильного распределения лекарственного препарата. Прежде всего это достигается созданием «депо» препарата в виде различных резервуаров: бороздок, наночастиц в матричном компаунде, микропор, сквозных и «слепых» микрорезервуаров и т.д. Новые перспективные технологии кристаллизации цитостатических препаратов или нанесения их в специально созданные резервуары показывают хорошие доклинические и клинические результаты, сопоставимые и даже превосходящие одобренные коронарные стенты. Создание микропор в качестве носителей антипролиферативных лекарств на поверхности стента позволяет сделать первые шаги в отказе от применения полимеров в технологии изготовления стентов будущего.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарные стенты, микропористое покрытие, бесполимерное антипролиферативное покрытие, стент Yukon

Для цитирования: Камолов И.Х., Асадов Д.А., Сандодзе Т.С., Чернышева И.Е. Микропористая поверхность как новое решение модификации поверхности стентов. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):718–725. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201955

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Microporous surface as a new solution for stent surface modification: A review

Imomali H. Kamolov✉, Dzhamil A. Asadov, Tamara S. Sandodze, Irina E. Chernysheva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The introduction of coronary stents into clinical practice has reduced repeated patient visits compared with balloon angioplasty alone. Also, drug-eluting stents substantially reduced the restenosis incidence. Therefore, later complications related to the implantation of a stent coated with a cytostatic-containing polymer became more relevant. The mechanism of late stent complications is multifactorial. It is mainly due to the body's response to the prolonged indwelling of the drug carrier polymer on the coronary stent's surface. There is a trend towards the return of polymer-free drug coating technologies, which are implemented through certain modifications of stent surfaces for better drug retention and proper drug distribution. It is mainly achieved using drug depots in various reservoirs: grooves, nanoparticles in the matrix compound, micropores, through and blind micro reservoirs, etc. New promising technologies for crystallizing cytostatic drugs or depositing them in specially designed reservoirs show good preclinical and clinical results, comparable or even superior to approved coronary stents. Micropores as carriers for antiproliferative agents on the stent surface are a promising direction to rejecting the use of polymers in stents.

Keywords: coronary heart disease, coronary stents, microporous coating, polymer-free antiproliferative coating, Yukon stent

For citation: Kamolov IH, Asadov DA, Sandodze TS, Chernysheva IE. Microporous surface as a new solution for stent surface modification: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):718–725. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201955

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камолов Имомали Хамдамович** – врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Асадов Джамиль Арифович – канд. мед. наук, доц. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: asadov_djamil@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8635-0893

Сандодзе Тамара Соломоновна – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

✉ **Imomali H. Kamolov** – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kamolovimomali@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8148-6510

Dzhamil A. Asadov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: asadov_djamil@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8635-0893

Tamara S. Sandodze – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doc.sandodze@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4540-7747

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран (31%) [1]. Тем не менее за последние 2 десятилетия наметилась четкая тенденция к снижению смертности от этих заболеваний. В частности, в России в 2017 г. показатель смертности от ССЗ впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс. населения, а в 2018 г. составил 584 случая на 100 тыс. населения [2]. В первую очередь это объясняется широким внедрением в клиническую практику лечения ишемической болезни сердца, рентгенэндоваскулярных и хирургических методов реваскуляризации миокарда, которые успешно применяются у больных с различными формами коронарной болезни. На сегодняшний день стентирование коронарных артерий (КА) занимает лидирующую позицию среди методов радикального лечения стенозирующего атеросклероза сосудов сердца. Каждый технологический прорыв отражается на динамике основных показателей заболеваемости или смертности. Так, например, внедрение в клиническую практику 30 лет назад коронарных стентовкратно сократило частоту повторных обращений пациентов за медицинской помощью по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой. Позднее стентам с лекарственным покрытием удалось уменьшить частоту развития рестеноза в области вмешательства без малого на порядок [3]. При этом на первый план вышли более поздние осложнения, опосредованные имплантацией стента, покрытого полимером, содержащим цитостатический препарат. Механизм поздних осложнений в стенте многокомпонентен и в основном обусловлен ответной реакцией организма на длительное присутствие полимера – носителя лекарственного вещества на поверхности инородного тела, каким бесспорно является металлический каркас коронарного стента. Для решения возникшего комплекса проблем предложены принципиальные решения: развитие технологий обеспечения максимальной биосовместимости стентов, с одной стороны, и создание полностью биорезорбирующихся каркасов – с другой.

Первоначально стенты изготавливались из нержавеющей медицинской стали (316L), первые попытки улучшения свойств стентов были направлены на поиски оптимального металлического сплава. Для изготовления стентов применялись кобальт-хромовый (Co-Cr), платино-иридиевый (Pt-Ir) сплавы, тантал (Ta), нитинол (Ni-Ti) и даже золото. Однако стремление к максимальной биоинертности путем подбора лучшего материала не увенчалось успехом, многочисленные проблемы, приводящие к гиперплазии тканей, рестенозу стента и поздним реакциям, оставались нерешенными [4].

Не прекращалась работа по поиску оптимальных антипролиферативных агентов, доз препарата, динамики его высвобождения, способа оптимальной «фиксации» лекарства на поверхности стента. При этом лекарственный препарат должен был обладать способностью ингибировать наибольшее количество различных компонентов процесса рестенозирования, но не препятствовать процессу полноценной эпителизации стента. Тестирование проходили все известные противовоспалительные, иммуномодулирующие, гистохимические и даже некоторые антибиотические препараты. Не остались без внимания препараты, применяемые в онкологии для уменьшения интенсивности клеточного деления новообразований, два представителя которых, как известно, стали основой использования в ка-

честве антипролиферативных агентов во всех коммерчески доступных коронарных стентах с лекарственным покрытием: сиролимус и его производные и паклитаксел [5].

Сиролимус впервые обнаружен в бактериальной колонии, найденной на острове Пасхи в 1965 г. Названный рапамицином [в честь названия острова на местном диалекте – Рапа Нуи (Rapa Nui)], он стал применяться как противогрибковый антибиотик, а его иммуносупрессивная активность обнаружена в 1988 г., когда господин R. Falotico (глава профильного отдела корпорации Johnson & Johnson, Cordis) заявил о начале разработки революционной технологии с целью профилактики рестеноза – доставлять лекарства в область вмешательства локально на стенте, минимизируя системное токсическое влияние. На тот момент сиролимус был выбран в качестве лекарственной основы покрытия после изучения уже более 800 различных препаратов. Рапамицин относится по химическому составу к естественным макроциклическим лактонам, представляет собой продукт жизнедеятельности бактерий *Streptomyces hydroscopicus* и по фармакологическим свойствам является цитостатиком – иммуносупрессором. Механизм действия рапамицина заключается в предотвращении пролиферации Т-лимфоцитов (блокируя клеточный цикл в фазе G1), а также пролиферации и миграции гладкомышечных клеток меди, что, в отличие от других препаратов данной группы, блокирующих синтез ДНК, является менее токсичным и агрессивным процессом. Первоначальные экспериментальные и гистологические исследования на животных моделях показали уменьшение роста гиперплазированной ткани в области имплантации стентов, покрытых слоем рапамицина, на 50% в сравнении с реакцией на имплантацию непокрытых стентов в течение 1 мес. Гистологические исследования выявили разницу в патоморфологии сосудов с установленным непокрытым и покрытым стентами. Оказалось, что при использовании покрытых рапамицином стентов в области имплантации наблюдается значительное уменьшение числа гладкомышечных клеток [6].

Первые прототипы лекарственных стентов были покрыты слоем цитостатического препарата. Как известно, современные «покрытые» стенты имеют еще одну важную составляющую – покрытие из биосовместимого полимера, которое является носителем и регулятором скорости и объема высвобождающегося активного лекарства. В отсутствие полимера до 40% препарата утрачивается еще до момента его доставки до области имплантации. Полное размывание препарата происходит значительно быстрее сроков развития возможного рестеноза, что не обеспечивает контролируемую эндотелизацию стента и профилактику рестеноза. В первых исследованиях стенты с полимерным биологическим покрытием не только не уменьшали пролиферацию, но даже стимулировали ее за счет своей токсичности. Разработанные впоследствии полимерные покрытия на основе фосфорилхолина продемонстрировали улучшенную биологическую совместимость и сократили частоту тромбозов лекарственных стентов, что позволило рассматривать полимерные покрытия в качестве «транспортного средства» для доставки препарата с целью дозированного локального его выделения в зону сосудистой стенки [7]. Благодаря полимерному покрытию выделение препарата происходит в равномерно дозированной концентрации, обеспечивая необходимую динамику высвобождения, соответственно фазам репарации стенки сосуда. При этом созданные системы доставки препарата не теряют своих свойств при стерилизации, способны

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по медицинской части и клинико-экспертной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avstreyh@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-9707-0691

без потери свойств изменять свою геометрию и объемную форму вслед за деформацией стента при имплантации, устойчивы к механическому воздействию, обусловленному трением поверхностей инструмента и раздуванием баллона. Основная проблема полимерных покрытий (как разлагаемых, так и перманентных) заключается в продуктах их распада, которые при контакте с биологическими жидкостями провоцируют воспаление и рост риска позднего рестеноза и тромбоза [8].

Значимым достижением науки на пути поиска оптимального решения было появление полилактида (PLA), который протестирован и внедрен в клиническую практику не только в качестве биодеградируемого полимерного покрытия металлических стентов, но и в качестве химической основы каркаса временных биодеградируемых стентов, которые получили название каркасов (scaffold) [9].

Среди применяемых сегодня стентов с лекарственным покрытием антипролиферативным агентом в большинстве стентов являются производные именно рапамицина. Первым разрешенным к использованию в США стентом с лекарственным покрытием был покрытый сиролимусом стент Cypher (Cordis, Johnson & Johnson), который Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США допустило к использованию в 2003 г. Вторым разрешенным к использованию был покрытый паклитакселом стент Taxus (Boston Scientific Corporation) в 2004 г. Эти стенты являются баллонорасширяемыми, покрытыми слоем полимера, содержащим цитостатический препарат. В настоящее время получен целый ряд производных рапамицина, являющихся также макролидами. Это эверолимус (стент Xience V), зотаролимус (стент Endeavor), такролимус (стент Jupiter II), биолимус (стент Tzunami, Nobori) и др. [10].

Таким образом, появилась необходимость в создании идеального стента, который бы обладал свойствами, сформулированными доктором G. Mani и соавт. [11]:

- 1) способность при клипировании на баллоне обеспечивать низкий профиль системы доставки;
- 2) широкий диапазон (коэффициент) расширяемости;
- 3) высокая радиальная жесткость и малый рекойл – потеря просвета после имплантации;
- 4) податливость при раскрытии (при раздувании баллона), гибкость;
- 5) адекватная рентгеноконтрастность и совместимость с магнитно-резонансной томографией;
- 6) низкая тромбогенность;
- 7) отсутствие рестеноза после имплантации;
- 8) нетоксичность;
- 9) способность доставки лекарств.

К перечисленному можно добавить гидродинамическую инертность – т.е. невозможность нарушать ламинарный поток крови в сосуде после имплантации, малая площадь металлизации поверхности артерии и хорошие условия для доступа к боковым ветвям. В перспективе особенно важным представляется достижение условий биологической совместимости: низкая способность к адгезии солей, белков, клеток и микроорганизмов на поверхности стента, вызывающей нежелательные эффекты, такие как инкрустация, образование биопленки, воспаление и отторжение стента.

Существует ряд инноваций в оптимизации металлической поверхности стентов, которые уменьшают интенсивность клеточного ответа, который, в свою очередь, является прологом рестеноза и тромбоза. Так, например, электрическая или лазерная полировка, осаждение покрытия электрическим полем, создание электрического заряда на поверхности металла – все это способно изменять свойства имплантата и, как следствие, – интенсивность и характер биологического ответа на его внедрение [12].

Покрытие стентов лекарством не способно обеспечить достижение всех требований к «идеальному» стенту. Несколько типов материалов протестировано в качестве по-

тенциальных покрытий для стентов. Поверхность стента может быть модифицирована с использованием оксидов и нитридов металлов. При этом металлы и полимеры могут быть нанесены различными физико-химическими методами: магнетронное распыление, импульсное лазерное напыление, импульсное лазерное испарение с использованием матрицы и т.д. Химическая модификация поверхности также может быть обеспечена несколькими известными технологиями: осаждением молекулярного слоя, посредством технологии силанизации с использованием коммерчески доступных силанов (этилтриэтоксисилан, октилтриэтоксисилан, винилтриметоксисилан, н-октадецилтриэтоксисилан, фенилтриэтоксисилан и др.) [8]. Не обеспечиваемого результата попытки сделать стенты более биосовместимыми путем покрытия стентов эндотелиальными клетками, которые должны были стимулировать пролиферацию и предотвращать тромбоз [13].

Существует еще большой спектр неорганических материалов, потенциально способных улучшить свойства имплантата. Перспективными неорганическими материалами для изготовления покрытий стентов были и остаются оксиды, нитриды, силициды, карбид, благородные металлы, материалы на основе гидроксиапатита, алмаз и алмазоподобный углерод [14].

Сегодня все известные покрытия стентов можно классифицировать следующим образом [15]:

- неорганические материалы (золото, керамика, карбоны, карбид кремния и т.д.);
- синтетические и биологические полимеры (полимолекулярная кислота, целлюлоза и т.д.);
- органические полимеры (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота, фибрин);
- лекарственные вещества (гепарин, паклитаксел, абциксимаб);
- выделяющие деградирующие матрицы (PLA–паклитаксел, ангиопептин, целлюлоза–абциксимаб).

Таким образом, современные стенты – это, как правило, стенты с функциями выделения лекарственного вещества, реализуемые с помощью полимерного покрытия, содержащего цитостатические препараты. Биоразлагаемое полимерное покрытие в теории должно способствовать уменьшению воспаления и лучшему заживлению стенки сосудов по сравнению с использованием постоянных полимеров. Однако в реальной практике присутствие даже биодеградируемого полимера на стенте способно негативно влиять на процессы заживления и в конечном итоге приводить к неблагоприятным сердечным событиям. Такие эффекты, как растрескивание, расслоение и отслаивание полимера с поверхности стента, могут также быть ассоциированы с серьезным риском. При этом полное отсутствие полимера может быть полезным для снижения вероятности тромбоза стента и воспалительных реакций, что особенно актуально для категории пациентов, которым по тем или иным причинам невозможно назначить длительный прием дезагрегантной терапии.

В настоящее время наблюдается тенденция к возвращению технологий бесполимерного лекарственного покрытия, которые реализуются благодаря определенным модификациям поверхностных структур стента [8]. Первоначально стало понятно, что ладинообразное высвобождение лекарственного препарата с поверхности стента не способно обеспечить должное угнетение пролиферации неоинтимы [16]. Очевидно, что текстура поверхности стента является важнейшим фактором биосовместимости. Кроме того, именно качество поверхности стента способно внести вклад в обеспечение как должной фиксации лекарства, так и контролируемой кинетики его высвобождения.

J. Palmaz и соавт. продемонстрировали прямую связь дизайна стента и скорости и интенсивности его эндотелизации. Авторы обнаружили, что клетки мигрируют «вниз по

течению» не по прямой, а по зигзагообразной траектории. Это движение увеличивает вероятность столкновения с другими клетками, что уменьшает скорость миграции контактным торможением. Если на поверхность стента нанесен линейный элемент в виде царапины, расположенной под углом по направлению потока, то мигрирующие клетки повторяют этот «ландшафт» и меняют направление движения. Скорость миграции клеток эндотелия увеличивается, что отражается на общем количестве клеток покрывающего слоя. Узкие царапины препятствуют миграции клеток, а чрезмерно большие бороздки позволяют клеткам «блуждать», что замедляет скорость их миграции [17]. Гипотетически создание на поверхности стента дополнительных узоров и поверхностных неровностей может существенно изменять интенсивность миграции клеток. Также представляет интерес и тот факт, что имплантация стентов на минимально поврежденный эндотелий может потребовать лишь нескольких дней для эндотелизации. Напротив, в стентах, установленных после реканализации в полностью окклюзированные сосуды или после обширного эндотелиального повреждения (эндартеректомия, ротабляция, лазерная реваскуляризация), время эндотелизации может увеличиваться от нескольких недель до нескольких месяцев [18].

Модификация поверхности стента для лучшего удержания и правильного распределения лекарственного препарата – это новое направление в технологии усовершенствования стентов. Прежде всего это создание условий для «депо» препарата в виде различных резервуаров: бороздок, наночастиц в матричном кампаунде, микропор, сквозных и «слепых» микрорезервуаров и т.д. Модифицировать таким образом поверхность способно и неорганическое пористое покрытие, которое включает микро- или нанопористый биосовместимый тонкий неорганический материал на поверхности стента, нанесенный методом анодирования [19]. В резервуарном покрытии стентов используются макропоры (бороздки, каналы или отверстия), созданные механической обработкой [20]. Такие технологии позволяют на 1/3 снижать дозу цитостатического препарата за счет суперселективного его воздействия. Примерами таких стентов можно назвать стент FireHawk (MicroPort, Китай) с углублениями на балках, Jactax (Boston Scientific, США) с юкстарасположенными углублениями в виде «щупалец осьминога» для увеличения площади контактной поверхности, Nevo stent (Cordis, США) со сквозными резервуарами [15].

Нанопористое или микропористое покрытие поверхности использует метод пескоструйной обработки и механической модификации [21]. Топография поверхности считается важным фактором, определяющим производительность голого стента. Специально созданная микропористая поверхность может увеличить способность стентов накапливать лекарства, но ее прямое влияние на риск тромбоза и рестеноза неизвестно. Хотя ранее экспериментальные исследования показали, что стенты с отполированной гладкой поверхностью снижают тромбогенность и неоинтимальную гиперплазию, более свежие данные показывают, что микропористая поверхность ускоряет эндотелизацию стента, а значит, снижает вероятность тромбоза и рост неоинтимы. При этом модификация поверхности стента микропорами не оказывает влияния на важнейшие механические свойства стентов [22].

Математическое моделирование представляет собой потенциально мощный инструмент для анализа и проектирования систем доставки лекарств, в том числе в контексте стентов с лекарственным покрытием. Такие модели могут помочь оптимизировать дизайн доставки конкретного лекарства, определяя, какие геометрия устройства, состав и концентрация лекарственного средства должны быть выбраны для достижения желаемого профиля высвобождения [23].

В фундаментальной работе Т. Туо и соавт. описывается разработанная теоретическая математическая модель, подтверждающая концепцию двухфазного (быстрого и замедленного) высвобождения лекарственного вещества из микропор. Хотя представленная модель включает ряд значительных упрощений, она действительно успешно фиксирует ключевые особенности экспериментально наблюдаемого процесса высвобождения. Авторы провели эксперименты по высвобождению лекарств из стента Yucop и обнаружили, что профиль высвобождения имеет ярко выраженный двухэтапный характер, при этом большая часть препарата высвобождается относительно быстро в течение примерно 12 ч, а оставшаяся часть препарата высвобождается медленнее в течение примерно 1 нед. Среди параметров, которые могут быть использованы для калибровки, профилями высвобождения являются толщина слоя лекарственного средства и микропористая поверхность [24].

Группой авторов во главе с А. Дибра сообщается об успешном применении стентов с модифицированной поверхностью в клинической практике. Ими был разработан протокол двойного слепого рандомизированного исследования взаимосвязи между топографией поверхности стента и исходами у пациентов, перенесших имплантацию стентов с микропористой и гладкой поверхностью. В исследовании применялись матричные стенты из медицинской нержавеющей стали 316L, которые изготавливались из цельных трубок методом лазерной резки. Все стенты подверглись электрохимической полировке для создания гладкой поверхности. Часть стентов не подвергалась дальнейшей обработке. На других же стентах создавалась микропористая поверхность методом пескоструйной обработки. В общей сложности в исследование включили 200 пациентов со значимым стенозом в нативных КА, которые были случайным образом распределены двойным слепым методом для стентирования либо гладким стентом, либо стентом с микропористой поверхностью. Важно отметить, что группы были статистически сопоставимы по всем клинико-анамнестическим и ангиографическим данным. Первичная конечная точка исследования включала оценку поздней потери просвета в стентированном участке, вторичная конечная точка оценивала ангиографический рестеноз и клинические исходы. Продемонстрировано, что поздняя потеря просвета составила в среднем $1,0 \pm 0,7$ мм в группе стентов с микропористой поверхностью и $1,2 \pm 0,7$ мм в группе с гладкой поверхностью стента со средней разницей 0,2 мм (95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,02) между двумя типами стентов ($p < 0,001$ из теста для эквивалентности и $p = 0,08$ из теста на превосходство). Ангиографический рестеноз обнаружен у 25% (19 из 76) пациентов в группе стента с микропористой поверхностью и 35% (27 из 78) пациентов в группе стента с гладкой поверхностью (относительный риск 0,72, 95% ДИ 0,44–1,18; $p = 0,19$). При использовании этого стента также наблюдалась тенденция к снижению частоты ангиографического рестеноза, хотя разница и не достигла статистически значимых различий [25]. Эти результаты показывают, что микропористая поверхность стента уменьшает риск поздней потери просвета благодаря ускоренной эндотелизации балок.

В эпоху стентов с лекарственным покрытием данные, приведенные в этом исследовании, представляют особый интерес, поскольку микропористая поверхность не только благоприятно влияет на процесс эндотелизации, но и может увеличить емкость стента для хранения антипролиферативных препаратов, что может исключить необходимость нанесения полимерного покрытия.

Другое интересное исследование представляло собой доклиническую оценку двух новых технологий стентов с покрытием рапамицином, в которых не используется твердый полимер. Две отличительные технологии покрытия

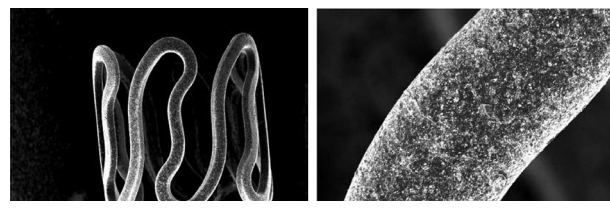
цитостатическим препаратом оценивались как *in vitro*, так и в экспериментальной животной модели. Одна платформа выделяла рапамицин из биоразлагаемого полимера, который сверху был покрыт защитным слоем природной смолы – шеллаком, другая обеспечивала двойное высвобождение рапамицина и пробуккола и целиком смешивалась с шеллаком. Высвобождение препарата из покрытия стента может быть значительно замедлено дополнительным покрытием другим липофильным соединением, таким, например, как пробуккол. Ранее показано, что пробуккол препятствует развитию рестеноза за счет прямого антипролиферативного действия [26]. В частности, даже системное введение пробуккола способно уменьшать частоту развития рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства [27].

Платформа стента, которую использовали в этом исследовании, состояла из стента с микропористой поверхностью из нержавеющей стали 316L (с предварительной пескоструйной обработкой), позволяющей наносить лекарство без обязательного использования перманентного полимера. В исследовании применяли стенты, не содержащие полимера, покрытые только 1% раствором рапамицина в этаноле (обозначенные как R-only), стенты, выделяющие рапамицин, покрытые полимером и шеллаком (R-polyS), и стенты с рапамицином, покрытые пробуколом и шеллаком (R-proS). Таким образом, на КА свиньи определялась концентрация рапамицина в тканях *in vivo* в разные моменты времени, а также проводилась морфологическая оценка параметров заживления и неоинтимальной гиперплазии. *In vitro* определялось количество высвобождающегося рапамицина из стентов с различным принципом покрытия. Платформа R-only продемонстрировала ускоренное высвобождение цитостатического препарата с более чем 2/3 общей дозы, выделенной в течение 1-й недели. При этом высвобождение рапамицина из полимерной платформы R-polyS и из платформы, не содержащей полимера, R-proS, было пролонгированным с 20% остатком препарата на стенте после 28 дней в условиях *ex vivo*. Концентрации рапамицина были выше в стентах без твердого перманентного полимера (R-proS) и в стентах на основе биоразлагаемого полимера (R-polyS), чем в стентах, покрытых только рапамицином – R-only. Морфометрическая оценка эффективности выявила торможение образования неоинтимы и рестеноза у всех пациентов, однако концентрация осажденной фибрина была самой высокой в группе стентов с биоразлагаемым полимером [28].

Концепция приведенного исследования заключалась в поиске возможности полного отказа от полимерного покрытия для стентов, выделяющих цитостатические препараты. Целью этого доклинического исследования было изучение безопасности и эффективности новых платформ стентов. Известно, что целостность покрытия играет важную роль в надежности и безопасности стент-устройств. Все изучаемые платформы на модели КА свиньи показали свою безопасность и высокую антипролиферативную эффективность. Присутствие твердого полимера ассоциировано со значительным воспалением, а результаты приведенного исследования позволяют рассматривать возможность полного отказа от какого-либо полимерного носителя лекарственных агентов. Возможно, полученные данные стали некоторым триггером для внедрения этих технологий в клиническую практику.

Первая платформа с микропористой поверхностью, использованная в клинических исследованиях, – платформа стента Yukon [29] (производитель Translumina GmbH, Германия). Стент Yukon Choice PC – это стент III поколения из медицинской нержавеющей стали 316LVM с аблюминальным полимерным лекарственным покрытием. Аблюминальное покрытие стента состоит из смеси PLA (полимолочной кислоты) и сиролимуса. Стент имеет уникальную

Рис. 1. Микропоры стента (поверхность PEARL).



поверхность, состоящую из множества микропор (так называемая поверхность PEARL); рис. 1, которая благоприятствует лучшей эндотелизации, необходимой для предотвращения тромбоза и рестеноза [15, с. 201–203].

В двух независимых испытаниях ISAR-TEST 3 [30] и ISAR-TEST 4 [31] и по данным, опубликованным G. Stefanini и соавт., суммарно более чем на 4000 пациентов продемонстрировано, что процент поздних тромбозов стентов может быть статистически снижен благодаря наличию микропористой поверхности у стентов Yukon Choice PC и биоразлагаемого PLA полимерного покрытия [32].

В настоящее время доступны 10-летние результаты исследования ISAR-TEST 4 [33]. В этом уникальном и первом анализе долгосрочных результатов сравнивались результаты применения стентов, выделяющих сиролимус, на основе биоразлагаемого полимера (Yukon Choice PC) – BP-SES, эверолимус-выделяющие стенты на основе перманентного полимера (Xience) – PP-EES – и стенты с постоянным твердым полимером с покрытием из сиролимуса (Cypher) – PP-SES. В двухцентровое исследование в Мюнхене (Германия) включались пациенты старше 18 лет с симптомами ишемии или признаками ишемии миокарда на фоне $\geq 50\%$ de novo стенозов, расположенных в нативных коронарных сосудах. Пациенты случайным образом распределены для стентирования тремя видами стентов в соотношении 2:1:1 соответственно. Первичной конечной точкой этого анализа были серьезные неблагоприятные кардиальные события, сочетание смерти, инфаркта миокарда или реваскуляризации целевого поражения. Главной вторичной конечной точкой интереса был определенный/вероятный тромбоз стента.

В общей сложности 2603 пациента рандомизированы для стентирования, из них: BP-SES (n=1299), PP-EES (n=652) или PP-SES (n=652). В исследование в основном вошли пациенты пожилого возраста с сопутствующим сахарным диабетом и многососудистым поражением, при этом больше 1/3 пациентов, включенных в исследование, были с острым коронарным синдромом. Возраст пациентов – 66,7 года, сахарный диабет – у 28,9%, сложная морфология сосудистого русла (B2/C) – 72,8%, многососудистые поражения – 86,5%.

Медиана интервала наблюдения за всей исследуемой популяцией составила 10,6 года. Десятилетнее клиническое наблюдение недоступно у 450 (17,3%) пациентов, без статистических различий между группами ($p=0,72$). У пациентов без полного динамического наблюдения до 10 лет медиана интервала наблюдения составила 5,9 года. Между тремя исследуемыми группами не было различий в отношении ингибиторов P2Y12 ($p=0,58$). Через 10 лет частота первичной конечной точки значительно отличалась в группах лечения (BP-SES 47,7% против PP-EES 46,0% против PP-SES 54,9%; $p=0,003$). Оба лекарственных стента нового поколения показали значительно более низкие MACE (major adverse clinical events – частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) по сравнению со стентом раннего поколения с твердым перманентным полимерным покрытием (BP-SES против PP-SES: отношение рисков 0,82, 98,3% ДИ 0,69–0,96; PP-EES против PP-SES: коэффициент опасности 0,79, 98,3% ДИ 0,65–0,96). При

Таблица 1. Приложение 6 к рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2018 г.

DES	Stent platform	Polymer coating	Лекарство
<i>Base on durable polymer coating</i>			
Promus element	Платина – хром	PBMA and PVDF-HFP	Эверолимус
Resolute	Кобальт – хром	PBMA, PHMA, PVP and PVA	Зотаролимус
Xience	Кобальт – хром	PBMA and PVDF-HFP	Эверолимус
EluNIR (BioNIR)	Кобальт – хром	PBMA and TSPCU	Ридафоролимус
<i>Base on biodegradable polymer coatings</i>			
Biomatrix	Stainless steel	PDLLA	Биолимус А9
Nobori	Stainless steel	PDLLA	Биолимус А9
Orsiro	Кобальт – хром	PLLA	Сиролимус
Synergy	Платина – хром	PLGA	Эверолимус
Ultimaster	Кобальт – хром	PDLLA/PCL	Сиролимус
Yukon Choice PC	Stainless steel	PDLLA	Сиролимус
<i>Polymer-free</i>			
BioFreedom	Stainless steel	–	Биолимус А9
Yukon Choice PF	Stainless steel	–	Сиролимус

DES – drug-eluting stent; PBMA – poly n-butyl methacrylate; PC – polymer-coated; PDLLA – poly(D,L)-lactic acid; PDLLA/PCL – poly(D,L)-lactide-co-caprolactone; PF – polymer-free; PHMA – polyhexyl methacrylate; PLGA – poly(d,l)-lactide-co-glycolide; PLLA – poly-L-lactic acid; PVA – polyvinyl acetate; PVDF-HFP – poly(vinylidene fluoride-cohexafluoropropylene); PVP – polyvinyl pyrrolidone; TSPCU – thermoplastic silicone-polycarbonate-urethane.

10-летнем наблюдении 1827 (70,2%) пациентов были живы. Показатели смертности значительно различались между тремя группами (BP-SES 31,8% против PP-EES 30,3% против PP-SES 37,2%; $p=0,02$). Частота возникновения инфаркта миокарда в 10-летний срок наблюдения была низкой и в целом сопоставимой среди трех групп (BP-SES 7,7% против PP-EES 7,9% против PP-SES 9,1%; $p=0,85$). Что касается антирестентической эффективности, показатели реваскуляризации целевого поражения через 10 лет были сопоставимы во всех 3 группах (BP-SES 20,3% против PP-EES 18,2% против PP-SES 22,5%; $p=0,15$) [33].

Таким образом, стенты с микропористой поверхностью подтвердили эффективность и безопасность в 10-летнем рандомизированном клиническом исследовании ISAR-TEST 4 на сложной популяции пациентов из реальной клинической практики с наименьшим риском развития определенного/вероятного тромбоза стента на всем протяжении исследования.

В долгосрочном периоде наблюдения биорезорбируемые стенты с полимерным покрытием ассоциированы с меньшим риском развития установленного/вероятного тромбоза по сравнению со стентами с перманентным полимером. Это важно, так как тромбоз тесным образом связан с затяжным заживлением и неатеросклерозом последних. Риск определенного/вероятного тромбоза стента был наименьшим на всем периоде наблюдения и на 10-летнем рубеже и составил всего 1,8% для Yukon Choice PC по сравнению с 3,7% для Cypher; отношение рисков Yukon Choice PC против Cypher 0,50 (95% ДИ 0,27–0,93) за 10 лет, в то время как Xience 2,5% не продемонстрировал превосходства над Cypher.

Подтвержденные в крупном рандомизированном продолжительном исследовании клинические эффективность и безопасность стентов Yukon с микропористой поверхностью позволили включить эти стенты в список 12 рекомендуемых к применению при реваскуляризации миокарда Европейским обществом кардиологов в 2018 г. (табл. 1) [34].

В связи с очень высокой смертностью от ССЗ во всем мире исследователи и клиницисты уделяют большое внимание разработке новых материалов, методов и решений для улучшения клинических результатов существующих в настоящее время стентов. Усовершенствования стентов направлены на улучшение эффективности и безопасности для пациентов и более высокий уровень успеха лечения ССЗ. В рамках данного обзора были рассмотрены различные технологии изготовления стентов, связанные с обра-

боткой поверхности, технологии создания резервуаров для лекарств и новых вариантов покрытия стентов. Однако, несмотря на прогресс в науке и технике создания стентов, идеального стента до сих пор не существует. Ожидается, что некоторые из существующих проблем будут преодолены в ближайшем будущем, о чем говорят крупные продолжительные многоцентровые регистры и многочисленные патенты, оформленные за последние несколько лет.

Усилия научно-клинического сообщества направлены на разработку оптимальных методов линейного высвобождения антипролиферативных и биологических агентов после имплантации стентов, способных контролировать адгезию, дифференцировку клеток, развитие тканей, а также имеющих подходящие физико-химические свойства и скорость деградации. Очевидно, что на эффективность заживления влияет не только цитостатический препарат и механизм его высвобождения, но и структура поверхности стента и его геометрия. Новые перспективные технологии кристаллизации цитостатических препаратов или нанесения их в специально созданные резервуары показывают хорошие доклинические и клинические результаты, сопоставимые и даже превосходящие одобренные коронарные стенты. Создание микропор в качестве носителей антипролиферативных лекарств на поверхности стента позволяет сделать первые шаги в отказе от применения полимеров в технологии изготовления стентов, а подтвержденные в исследованиях ускоренная эндотелизация страт и снижение частоты рестенозов для стентов с микропористой поверхностью обеспечивают лучшие прогностические результаты для пациентов в долгосрочной перспективе.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

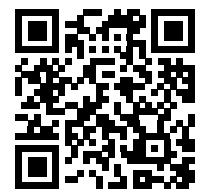
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. Luxembourg, 2018.
- Суринов А.Е. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. М.: Росстат, 2018 [Surinov AE. Russia in figures. Brief statistical yearbook. Moscow: Rosstat, 2018 (in Russian)].
- Wang G, Zhao Q, Chen Q, et al. Comparison of drug-eluting balloon with repeat drug-eluting stent for recurrent drug-eluting stent in-stent stenosis. *Coron Artery Dis.* 2019;30(7):473-80. DOI:10.1097/MCA.0000000000000784
- Wu T, McCarthy S. Coronary Arterial Drug-Eluting Stent: From Structure to Clinical. In: *Coronary Artery Diseases.* Croatia, 2012; pp. 197–224.
- Camicì G.G. What is an optimal stent? Biological requirements of drug eluting stents. *Cardiovasc Med.* 2008;11:2-25.
- Chieffo A, Aranzulla TC, Colombo A. Drug eluting stents: Focus on Cypher™ sirolimus-eluting coronary stents in the treatment of patients with bifurcation lesions. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):441-51.
- Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW. Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials.* 2002;23(7):1697-706.
- Beshchasna N, Saqib M, Kraskiewicz H, et al. Recent Advances in Manufacturing Innovative Stents. *Pharmaceutics.* 2020;12(4):349. DOI:10.3390/pharmaceutics12040349
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
- Kim Y, Park JK, Seo JH, et al. A rapamycin derivative, biolimus, preferentially activates autophagy in vascular smooth muscle cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):16551. DOI:10.1038/s41598-018-34877-8
- Mani G, Feldman MD, Patel D, Agrawal CM. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials.* 2007;28:1689-710.
- Khulusov IA, Dekhtyar Y, Sharkeev YP, et al. Nanoscale electrical potential and roughness of a calcium phosphate surface promotes the osteogenic phenotype of stromal cells. *Materials (Basel).* 2018;11(6):978. DOI:10.3390/ma11060978
- Consigny PM. Endothelial cell seeding on prosthetic surfaces. *J Long-Term Eff Med.* 2000;10(1-2):79-95. DOI:10.1615/jlongtermeffmedimplants.v10.i12.80
- Serruys P, Rensing B. Handbook of coronary stents. 2002.
- Иоселиани Д.Г., Асадов Д.А., Бабунашвили А.М. Коронарное стентирование и стенты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Ioseliani DG, Asadov DA, Babunashvili AM. Koronarное stentirovanie i stenty. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, et al. FASTTRACK-Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymerfree, on-site stent coating. *Eur Heart J.* 2005;26:1475-81.
- Palmaz JC, Bailey S, Marton D, Sprague E. Influence of stent design and material composition on procedure outcome. *J Vasc Surg.* 2002;36(5):1031-9. DOI:10.1067/mva.2002.129113
- Sprague EA, Luo J, Palmaz JC. Human aortic endothelial cell migration onto stent surfaces under static and flow conditions. *J Vasc Interv Radiol.* 1997;8(1 Pt. 1):83-92.
- Mikhailovska L, Chorna N, Lazarenko O, et al. Inorganic coatings for cardiovascular stents: In vitro and in vivo studies. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2011;96(2):333-41. DOI:10.1002/jbm.b.31772
- Stevenson CL, Santini JT, Langer R. Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:1590-602.
- Wu S, Harish S, Sanders-Millare D, Guruwaiya J, et al. Surface features of an implantable medical device. U.S. Patent 10/911,968, 10 February 2005.
- De Scheerder I, Verbeke E, Van Humbeeck J. Metallic surface modification. *Semin Interv Cardiol.* 1998;3:139-44.
- Tzafiriri AR, Groothuis A, Price GS, Edelman ER. Stent elution rate determines drug deposition and receptor-mediated effects. *J Controlled Release.* 2012;161(3):918-26. DOI:10.1016/j.jconrel.2012.05.039
- Vo TTN, Morgan S, McCormick C, et al. Modelling drug release from polymer-free coronary stents with microporous surfaces. *Int J Pharm.* 2018;544(2):392-401. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.12.007
- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65(3):374-80. DOI:10.1002/ccd.20400
- Yang YB, Yang YX, Su B, et al. Probucol mediates vascular remodeling after percutaneous transluminal angioplasty via down-regulation of the ERK1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2007;570:125-34.
- Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003;107:552-8.
- Steigerwald K, Merl S, Kastrati A, et al. The pre-clinical assessment of rapamycin-eluting, durable polymer-free stent coating concepts. *Biomaterials.* 2009;30:632-7.
- Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, et al. FASTTRACK-Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymerfree, on-site stent coating. *Eur Heart J.* 2005;26:1475-81.
- Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart.* 2009;95:1489-94. DOI:10.1136/hrt.2009.172379
- Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *Eurointervention.* 2016;11(12):1372-9.
- Stefanini G, Byrne RA, Serruys PW, Waha A. Meta-Analysis ISAR-TEST 3 + 4, LEADERS, 4 years follow-up (Comparison of Yukon Choice PC + Biomatrix versus Cypher). *Eur Heart J.* 2012;33:1214-22.
- Kufner S, Joner M, Thannheimer A, et al. Ten-Year Clinical Outcomes From a Trial of Three Limus-Eluting Stents With Different Polymer Coatings in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2019;139(3):325-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038065
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник^{1,2}, О.А. Эттингер¹, Р.А. Фараджов¹, Э.А. Хачирова¹, И.В. Ковтюх^{1,3}, И.А. Котикова¹, Д.А. Сысоева¹, И.Р. Бигушев¹, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³НКЦ №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. им. Петровского» (ЦКБ РАН), Москва, Россия

Аннотация

Эпидемия сердечной недостаточности (СН) – одна из проблем, с которыми мировая система здравоохранения сталкивается уже не первое десятилетие. СН является многокомпонентным клиническим синдромом, обусловленным нарушением функции сердца и его патологическим ремоделированием. Кроме широко известных натрийуретических пептидов в настоящее время идентифицирован ряд сердечно-сосудистых биологических маркеров, которые дают клиницистам возможность получить дополнительные возможности в диагностировании, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности лечения пациентов с СН. С позиции установления симпатической нагрузки у пациентов с СН представляется весьма перспективной оценка концентраций катестатина. Представленные данные нашего литературного обзора свидетельствуют в пользу того, что катестатин, вероятно, является надежным биологическим маркером активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а его повышенные концентрации у больных с СН отражают тяжесть патологического процесса. Однако, несмотря на достоверные результаты исследований, клиническая значимость оценки значений данного маркера как отдельно, так и в рамках многомаркерной модели требует дальнейшего изучения в более крупных проспективных клинических исследованиях.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, симпатическая нервная система, катестатин, натрийуретические пептиды, биомаркер

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Эттингер О.А., Фараджов Р.А., Хачирова Э.А., Ковтюх И.В., Котикова И.А., Сысоева Д.А., Бигушев И.Р., Никитин И.Г. Катестатин – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):726–731. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201873

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Catestatin – a promising biological marker for heart failure: A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik^{1,2}, Olga A. Ettinger¹, Rashad A. Faradzhov¹, Elvira A. Khachirova¹, Irina V. Kovtiukh^{1,3}, Irina A. Kotikova¹, Diana A. Sysoeva¹, Il'dar R. Bigushev¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

³Scientific Clinical Center №2 of Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

The epidemic of heart failure (HF) is one of the problems that the global health system has been facing for decades. HF is a multicomponent clinical syndrome caused by dysfunction of the heart and its pathological remodeling. In addition to the well-known natriuretic peptides, a number of cardiovascular biological markers have now been identified that provide clinicians with additional opportunities in diagnosing, classifying, predicting, and monitoring the effectiveness of treating patients with HF. From the position of establishing the sympathetic load in patients with HF, it seems very promising to assess the concentrations of catestatin. The presented data of our literature review suggest that catestatin is probably a reliable biological marker of the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system, and its elevated concentrations in patients with HF reflect the severity of the pathological process. However, despite the reliable results of studies, the clinical significance of assessing the values of this marker both separately and in the framework of a multimarker model requires further study in larger prospective clinical studies.

Keywords: heart failure, sympathetic nervous system, catestatin, natriuretic peptides, biomarker

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Ettinger OA, Faradzhov RA, Khachirova EA, Kovtiukh IV, Kotikova IA, Sysoeva DA, Bigushev IR, Nikitin IG. Catestatin – a promising biological marker for heart failure: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):726–731. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201873

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ №31». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Эттингер Ольга Александровна – доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital №31. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Olga A. Ettinger – Assoc. Prof. of Hospital Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga-oett@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1237-3731

Введение

Во всем мире сердечная недостаточность (СН) является глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой [1, 2]. Распространенность СН в мире составляет около 2–3% у взрослого населения. У лиц старше 60 лет риск развития хронической СН (ХСН) достигает более 10% [3]. В Российской Федерации, согласно данным протоколов ЭПОХА-АГ и ЭПОХА-ХСН, распространенность СН составляет около 7% [4].

Согласно современным представлениям СН – очень сложный многокомпонентный синдром, гемодинамическим последствием которого является неспособность сердца обеспечить метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие формирования структурных и/или функциональных нарушений, которые приводят к уменьшению сердечного выброса и/или росту внутрисердечного давления [3]. Усиление активности нейрогормональных факторов в ответ на уменьшение насосной функции сердца поддерживает кратковременный период компенсации сердечной деятельности. Постепенно, за счет усиленной активности симпатической нервной системы (СНС), обеспечивающей повышение уровня циркулирующих катехоламинов (КА), гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы (РАС), явления сердечной декомпенсации нарастают [5]. Постоянная перегрузка СНС и активация РАС приводят к электрическому и структурному ремоделированию сердца с развитием его гипертрофии и фиброза [6].

Хроническая гиперактивация СНС является одним из главных патофизиологических механизмов при ХСН. На острофазовой стадии усиленная активность СНС компенсирует нарушение сократительной функции сердца, однако на долгосрочных этапах она становится ведущим движущим механизмом дисфункции сердца, так как способствует дезадаптивной гипертрофии миокарда и гибели сердечных клеток [5]. Почти 40 лет назад К. Swedberg и соавт. доложили, что для лиц с СН характерны значимо более высокие уровни норэпинефрина (НЭ) в коронарных и других артериальных сосудах в сравнении с лицами без СН, в то время как чистый выброс НЭ в миокарде у больных с СН был примерно в 20 раз больше, чем у больных без СН [7]. В 1985 г. С. Viquegat и соавт. при обследовании лиц с ХСН показали, что у данной категории больных концен-

трации НЭ и дофамина в плазме крови значительно выше по сравнению с лицами без ХСН, что свидетельствует в пользу повышенной симпатической активности у них [8].

Согласно работам D. Kaye, A. Aggarwal и соавт. при ХСН наблюдается активация норадренергических клеток головного мозга, выступающая в качестве механизма генерализованной симпато-возбуждающей реакции [9, 10]. I. Zucker и соавт. доказали, что РАС – ведущий регулятор активности СНС в головном мозге через рецептор ангиотензина II 1-го типа [11]. Кроме того, еще в 1965 г. С. Chidsey и соавт. представили данные о том, что суточная экскреция с мочой КА и их О-метилированных метаболитов была значимо больше у больных с ХСН и отражала функциональную тяжесть заболевания, определяемую согласно функциональному классу (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [12].

В исследовании G. Katsuomi и соавт. показано, что гиперпродукция КА токсична для сердца, приводит к преждевременному старению и воспалению клеток, повышает регуляцию пути многофункционального опухолевого супрессора p53, продукцию молекул адгезии клетками эндотелия и макрофагами и опосредованно обуславливает нарушение функции клеток сердца [13]. В недавнем исследовании J. Santos и соавт. показали, что чрезмерная адренергическая стимуляция КА приводит к тяжелой вазоконстрикции и спазму коронарных сосудов, ишемии миокарда с последующим его повреждением и некрозом, а также к значительной десенситизации β-адренорецепторов сердца [14].

Поиск новых биологических сердечно-сосудистых маркеров, анализ их патофизиологических аспектов и изменения концентрации под действием различных вариантов лечения позволяют понять многие патогенетические особенности развития и течения СН [15]. Последние десятилетия ознаменовались достаточно глубокими знаниями в этой области, достигнут научный прогресс в изучении биомаркеров, в частности внедрение в клиническую практику натрийуретических пептидов, широко используемых в качестве надежных диагностических и прогностических маркеров [16]. На сегодняшний день определение концентраций мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является неким «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные

Фараджов Рашад Асадулла оглы – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: rash2405@icloud.com; ORCID: 0000-0002-5629-7275

Хачирова Эльвира Азреталиевна – канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Elchik09@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Ковтюх Ирина Владимировна – ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. кардиологическим отд-нием, врач-кардиолог НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. им. Петровского» (ЦКБ РАН). ORCID: 0000-0002-9176-1889

Котикова Ирина Александровна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Сысоева Диана Альбертовна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: da_sysoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9042-2271

Бигушев Ильдар Руфкатович – студент лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ildar.bigushev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5449-4876

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Rashad A. Faradzov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rash2405@icloud.com; ORCID: 0000-0002-5629-7275

Elvira A. Khachirova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Elchik09@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2523-8907

Irina V. Kovtiukh – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Clinical Center №2 of Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-9176-1889

Irina A. Kotikova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

Diana A. Sysoeva – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9042-2271

Ildar R. Bigushev – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ildar.bigushev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5449-4876

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

влиянием многих факторов на их уровни, некая неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при ХСН с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и специфических лабораторных маркеров [15, 16]. Новые биологические маркеры, такие как маркер фиброза галектин-3, пептидный гормон аденомедулин, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-СХЗСЛ1, неоптерин, суррогатный маркер вазопрессина и др., все больше находят свое место в реальной клинической практике [17, 18]. Также весьма важен мультимаркерный подход для диагностики ХСН, стратификации ее риска и оценки эффективности назначенного лечения [15, 19].

Цель обзора – рассмотреть катестатин (CST) в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и российские статьи. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, катестатин, biomarkers, heart failure, catestatin. Наш обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени.

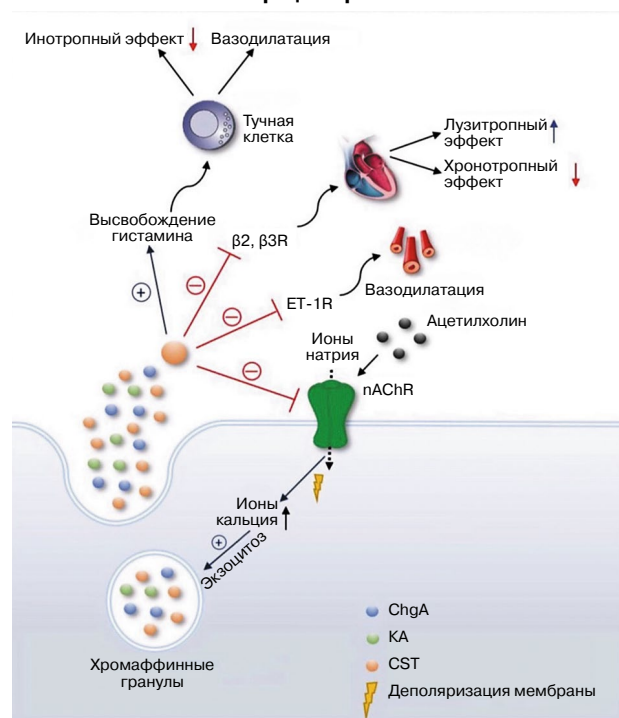
Физиологические эффекты CST

Основной функцией CST, впервые идентифицированно в 1997 г. S. Mahata и соавт. в хромоаффинных (феохромных) клетках мозгового слоя надпочечников, является отрицательная регуляция высвобождения КА посредством механизма неконкурентного и обратимого антагонизма в отношении нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (никотиночувствительных холинергических рецепторов, н-холинергических рецепторов – nAChR) [20].

CST представляет собой пептид из 21 аминокислотного фрагмента, который образуется вследствие посттрансляционного расщепления гормона-предшественника хромогранина А (ChgA). ChgA кодируется геном C (ChgA), расположенным на хромосоме 14 в локусе 14q32.12 [21]. ChgA содержит 8–10 двухосновных остатков, которые действуют как участки протеолитического расщепления, что позволяет продуцировать несколько пептидов с различными физиологическими функциями [22]. Эти пептиды включают: вазостатин (ChgA¹⁻⁷⁶), панкреастатин (ChgA²⁵⁰⁻³⁰¹), CST (ChgA³⁵²⁻³⁷²) и серпинин (ChgA⁴¹¹⁻⁴³⁶) [20]. Помимо нейроэндокринных тканей и нервных окончаний ChgA широко распространен в секреторных гранулах кожи, органов чувств и миокарда [23]. ChgA, наряду с другими растворимыми секреторными белками, которые высвобождаются с КА в везикулах, играет важную модулирующую роль в адренергической системе [24].

Кроме того, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что ChgA у людей также вырабатывается в миокарде, где он вызывает отрицательные инотропные и лузитропные эффекты, что подтверждает нейроэндокринную регуляцию сердечной функции ChgA. При стимуляции симпатических аксонов или хромоаффинных клеток ChgA подвергается внеклеточной посттрансляционной протеолитической обработке с помощью пропротеинконвертаз, в результате чего высвобождается несколько биологически активных полипептидов, включая CST. Впоследствии CST обратимо и неконкурентно противодействует nAChR [25]. Поскольку стимуляция nAChR приводит к экзоцитозу гранул хромоаффина, содержащих множественные нейромедиаторы, нейропептиды и КА, путем антагонизации nAChR CST отрицательно регулирует высвобождение КА аутокринным способом [26]. В частности, наряду с КА

Рис. 1. Связывание CST с рецепторами.



Примечание. Ингибирование nAChR препятствует деполаризации мембраны, что впоследствии предотвращает приток кальция, необходимого для экзоцитоза гранул хромоаффина. Красные линии изображают торможение, синие – стимуляцию; ET-1R – рецептор эндотелина-1; β2, β3R – β-рецепторы [28].

CST ингибирует экзоцитотическое высвобождение нейрорепептида Y, аденозинтрифосфата, хромогранин; таким образом, он стал мощным регулятором передачи нейропептидов в симпато-хромоаффинной системе [26]. Примечательно, что, связываясь с nAChR, CST, как показано, ингибирует десенсбилизацию nAChR-опосредованного высвобождения КА, тем самым способствуя устойчивому высвобождению КА в организме, подвергнутому стрессу [27].

Показано, что CST, помимо nAChR, также связывается с несколькими другими рецепторами (рис. 1) [28]. Связывание рецепторов с последующей активацией различных путей сигнальной трансдукции фактически позволяет CST проявлять множество разнообразных функций. Хотя прямое взаимодействие между рецептором гистамина H₁ и CST еще не оценивалось, исследования на животных показывают, что CST может стимулировать высвобождение гистамина через рецептор-независимый механизм, тем самым проявляя транзитный положительный инотропный эффект, за которым следует длительный отрицательный инотропный эффект в сердце и вазодепрессивная активность [29]. Кроме того, в доклинических исследованиях продемонстрировано, что CST может связывать β₂- и β₃, но не β₁-адренорецепторы, продуцируя отрицательные инотропные и положительные лузитропные эффекты через NO-зависимый путь [29]. В соответствии с этим недавнее исследование показало, что CST эффективно притупляет влияние норадреналина и других митогенных сигналов на β₁- и β₂-адренергические рецепторы, тем самым предоставляя доказательства того, что CST оказывает прямое модулирующее действие на адренергическую передачу. Наконец, некоторая сосудорасширяющая роль CST может быть связана с блокировкой рецепторов эндотелина-1 (ET-1), поскольку CST препятствует ET-1-опосредованной коронарной вазоконстрикции у крыс, и вышеупомянутые эффекты не наблюдались в случае предварительного воздействия на сердце лягушки блокатором рецепторов ET-1 [30, 31].

CST и сердечная недостаточность

Доказано, что CST принимает участие в регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) посредством центральных и периферических механизмов. Инъекция CST в ростральный вентролатеральный продолговатый мозг (RVLM), являющийся ключевым участком контроля артериального давления (АД), приводила к активации бульбоспинальных нейронов, повышению чувствительности барорецепторов и ослаблению чувствительности хеморецепторов и соматосимпатического рефлекса с последующим повышением АД [32]. И наоборот, инъекция CST в каудальный вентролатеральный продолговатый мозг крыс, состоящий из ГАМКергических интернейронов, ингибирующих нейроны RVLM, приводила к снижению симпатической барочувствительности и ослаблению периферического хеморефлекса с последующей гипотензией [33]. Аналогичным образом инъекция CST в центральную миндалину, которая также состоит из тормозных нейронов RVLM, приводила к снижению АД [34]. В целом эти данные указывают на то, что CST в центральной нервной системе действует как возбуждающий пептид. Также на мышцах Chga-KO показано, что CST ослаблял как рефлекторную тахикардию и гипотензию, вызванную введением нитропруссид натрия, так и рефлекторную брадикардию, вызванную фенилэфрининдуцированной гипертензией [35]. Другая регуляторная функция CST в CCC заключается в улучшении variability сердечного ритма, являющейся надежным индикатором взаимодействия между СНС и парасимпатической нервной системой. На модели гипертензивных и гиперadrenergических мышей Chga-KO показано улучшение параметров variability сердечного ритма при лечении CST [36].

Как известно, воспаление играет весомую роль при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Согласно имеющимся данным воспаление также может быть одним из эффекторных рычагов, через которые CST участвует в регуляции CCC, а именно показано, что CST модулирует несколько функций иммунных клеток. Есть данные о том, что в тучных клетках CST стимулирует высвобождение гистамина более выражено, чем пептид яда осы мастопапан [37]. Важно отметить, что, по-видимому, гистамининдуцированная вазодилатация в значительной степени ответственна за сосудорасширяющие эффекты CST, поскольку она оставалась неизменной после адренергической (как α , так и β) блокады. M. Fung и соавт. вводили CST в дорсальную вену после фармакологической веноконстрикции фенилэфрином и продемонстрировали дозозависимую вазодилатацию [38]. D. Zhang и соавт. продемонстрировали, что CST способен проникать в нейтрофилы и стимулировать высвобождение нескольких мощных белков, включая нейтрофильную желатиназу, ассоциированную с липокалином [39]. Последнее может быть важным, поскольку есть данные, свидетельствующие о том, что липокалин может оказывать положительное влияние на постинфарктное ремоделирование сердца [40].

Таким образом, сердечно-сосудистые эффекты CST являются биологически гетерогенными и плейотропными и включают:

- 1) подавление β -адренергической активации, посредством которой CST оказывает отрицательное инотропное, лизитропное и хронотропное действие;
- 2) прямое сосудорасширяющее воздействие на периферию путем активации тучных клеток, стимуляции ангиогенеза и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов;
- 3) снижение тромбогенности эндотелиальных клеток;
- 4) подавление атеросклероза и воспаления.

Наконец, CST оказывает множественные кардиопротекторные эффекты, такие как уменьшение повреждения вследствие ишемии-реперфузии (I/R) кардиомиоцитов и ослабление неблагоприятного ремоделирования сердца и его гипертрофии [41–43].

Следует отметить, что C. Penna и соавт. были первыми, кто продемонстрировал прямое кардиопротекторное действие CST на кардиомиоциты взрослых крыс, подвергшихся I/R; CST увеличивал жизнеспособность клеток на 65%, улучшал диастолическое давление в ЛЖ и значительно улучшал диастолическое восстановление ЛЖ [44]. Кроме того, показано прямое защитное воздействие CST на кардиомиоциты крыс путем стимуляции фосфоинозитид 3-киназы, протеинкиназы B (PI3K/Akt), пути гликогенсинтазы-киназы-3 бета (GSK3 β), что приводило к сохранению митохондриального мембранного потенциала [45].

Антиапоптотические эффекты CST также получены в результате активации мускаринового ацетилхолинового рецептора типа 2 в кардиомиоцитах, которые подвергались повреждению I/R [46]. Кроме того, S. Chu и соавт. продемонстрировали, что в условиях I/R CST уменьшает апоптотическую гибель кардиомиоцитов, вызванную окислительным стрессом, путем включения активации рецептора β_2 и регуляции передачи сигналов через путь реперфузионного повреждения спасающей киназы (RISK) [47]. Антиапоптотические эффекты CST в условиях экспериментально индуцированного повреждения I/R приводили к уменьшению зоны инфаркта и сохранению антиоксидантных эффектов, обеспечиваемых супероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой [40]. Наконец, генотипическое исследование подтвердило, что варианты замещения аминокислот в CST дифференциально регулируют размер инфарктной зоны на крысиной модели повреждения I/R [48].

Клинические исследования, посвященные изучению CST при СН

На сегодняшний день представлены данные небольшого количества исследований, посвященных изучению роли CST при СН.

Согласно данным D. Zhu и соавт. пороговое значение CST 19,73 нг/мл обеспечивает чувствительность 90% и специфичность 50,9% для выявления больных с ХСН стадии В. Представленные данные имеют важное клиническое значение, так как стадия В подразумевает наличие бессимптомной структурной перестройки сердца [49].

L. Liu и соавт. оценивали концентрации CST 228 пациентов с ХСН, группу контроля составили 178 человек. Исследователи обнаружили увеличение уровня маркера по мере утяжеления ФК СН NYHA. При этом статистически значимых отличий в сравнении с группой контроля у больных с I и II ФК NYHA не отмечено. Кроме того, не обнаружено отличий концентрации CST у больных с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Многофакторный статистический анализ продемонстрировал, что ФК СН, ее генез (ишемический/неишемический) и скорость клубочковой фильтрации независимо предсказывали концентрацию данного маркера ($p < 0,05$) [50].

J. Vovocas и соавт. определяли уровни CST в сыворотке крови 90 пациентов с острой СН (ОСН). Уровни CST были выше у пациентов с ОСН и инфарктом миокарда в анамнезе по сравнению с пациентами с ОСН без перенесенного инфаркта миокарда ($8,94 \pm 6,39$ нг/мл против $4,90 \pm 2,74$ нг/мл; $p = 0,001$). Концентрации CST не различались у пациентов со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ ($7,74 \pm 5,64$ нг/мл против $5,75 \pm 4,19$ нг/мл против $5,35 \pm 2,77$ нг/мл соответственно; $p = 0,143$). В многофакторном линейном регрессионном анализе CST независимо коррелировал с ФК NYHA ($\beta = 0,491$, $p < 0,001$), отношением окружности талии и бедер ($\beta = -0,237$, $p = 0,026$), уровнем гликированного гемоглобина ($\beta = -0,235$, $p = 0,027$), концентрациями липопротеинов низкой плотности ($\beta = -0,231$, $p = 0,029$), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($\beta = -0,237$, $p = 0,026$), и высокочувствительного тропонина I ($\beta = -0,221$, $p = 0,030$), частотой госпитализаций и частотой сердечных сокращений в покое ($\beta = -0,201$, $p = 0,036$ и $\beta = -0,242$, $p = 0,030$) [51].

J. Vago и соавт. изучали уровни ST2 и CST у выживших и умерших пациентов с ОЧН (всего 96 человек). Госпитальная летальность составила 6,25%. Уровни ST2 и CST в сыворотке были значительно выше у умерших, чем у выживших [146,6 (межквартильный диапазон IQR 65,9–156,2) нг/мл против 35,3 (IQR 20,6–64,4) нг/мл; $p < 0,001$ и 19,8 (IQR 9,9–156,2) нг/мл против 5,6 (IQR 3,4–9,8) нг/мл соответственно; $p < 0,001$]. Как ST2, так и CST были независимыми предикторами внутрибольничной смерти [коэффициент Ферста – FC 6,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,48–15,20; $p = 0,005$ и FC 6,58, 95% ДИ 1,66–21,78 соответственно; $p = 0,003$], в то время как NT-proBNP не был значимым предиктором (FC 1,57, 95% ДИ 0,51–3,99; $p = 0,142$) [52].

F. Peng и соавт. провели исследование, целью которого являлась оценка прогностической значимости CST у больных с ХСН ($n = 202$), средний период наблюдения составил 4,5 года. В течение периода наблюдения у пациентов, умерших от различных причин, включая и ССЗ, уровни биомаркера были достоверно выше по сравнению с выжившими лицами. Регрессионный анализ Кокса показал, что высокие концентрации CST ассоциированы с повышенным риском смертности от всех причин (отношение шансов – ОШ 1,84, 95% ДИ 1,02–3,32; $p = 0,042$) и ССЗ (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,26–4,62; $p = 0,008$). Одновременное повышение концентраций BNP (ОШ 5,18, 95% ДИ 1,94–13,87; $p = 0,001$) и CST (ОШ 9,19, 95% ДИ 2,75–30,78; $p < 0,001$) явилось предиктором высокого риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [53].

L. Woowies и соавт. провели исследование, посвященное оценке концентраций CST в качестве предиктора комбинированной конечной точки – КТ (незапланированная госпитализация и летальность от всех причин) у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ в течение 24-месячного наблюдения после госпитализации. Исследуемая группа состояла из 52 пациентов европеоидной расы с ХСН II и III ФК по NYHA. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца. Биомаркерами, концентрацию которых оценивали до и после физической нагрузки (ФН), были NT-proBNP, тропонин T и CST; также оценивали вариабельность их концентрации под влиянием ФН. В течение 2-летнего периода наблюдения зарегистрировано 11 КТ. Лица, достигшие КТ в течение периода наблюдения, имели статистически значимо более низкие уровни CST, как до ФН, так и после субмаксимального и максимального уровней ФН. После эргоспирометрии в группе КТ отмечено значимое уменьшение уровня CST, а ROC-анализ и метод Каплана–Мейера продемонстрировали, что параллельная оценка NT-proBNP и CST после ФН позволяет выявлять пациентов с более тяжелым течением заболевания. Авторы сделали вывод, что концентрация CST в плазме крови до и после ФН является ценным прогностическим показателем в отношении смерти от всех причин и незапланированной госпитализации в группе больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ при 2-летнем наблюдении [54].

Заключение

СН является многокомпонентным клиническим синдромом, развитие которого приводит к нарушению функции сердца и патологическому его ремоделированию. Кроме широко известных натрийуретических пептидов в настоящее время идентифицированы многочисленные сердечно-сосудистые биологические маркеры, которые дают возможность клиницистам получить дополнительные возможности в диагностике, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности проводимого лечения пациентов с СН. С позиции установления симпатической нагрузки у лиц с СН представляется весьма перспективной оценка концентраций CST [55, 56]. Также мы предполагаем, что в будущем центральное место в диагностике данной категории больных прочно займет мультимаркерный подход лабораторной диагностики, включающий в себя одновременную

оценку нескольких биомаркеров (например, CST в сочетании с NT-proBNP, тропонинами, высокочувствительным С-реактивным белком, галектином-3, ST2 и др.) [57–59]. Представленные данные нашего обзора свидетельствуют в пользу того, что CST, вероятно, является надежным биомаркером активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а его высокие уровни у больных с ХСН отражают тяжесть патологического процесса. Однако, несмотря на достоверные результаты исследований, клиническая значимость оценки значений CST как отдельно, так и в рамках многомаркерной модели требует дальнейшего изучения в более крупных проспективных клинических исследованиях [60, 61].

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Piepoli M, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):143–68. DOI:10.1002/ejhf.2351
2. Mohanani D, Mewhort H, Shekhar S, et al. Heart Failure Trial Update-Analysis of Recent Data. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(9):2792–800. DOI:10.1053/j.jvca.2020.09.085
3. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail. US National Institutes of Health.* 2013;1(1):1–20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8:7–13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8:7–13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Minatoguchi S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity. *J Cardiol.* 2022;79(6):691–7. DOI:10.1016/j.jjcc.2021.11.016
6. Li L, Hu Z, Xiong Y, Yao Y. Device-Based Sympathetic Nerve Regulation for Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:803984. DOI:10.3389/fcvm.2021.803984
7. Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):783–6. DOI:10.1016/S0002-9149(84)80208-8
8. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med.* 1985;78(3):455–60. DOI:10.1016/0002-9343(85)90338-9
9. Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):570–8. DOI:10.1016/0735-1097(94)90738-2
10. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, et al. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation.* 2002;105(9):1031–3. DOI:10.1161/hc0902.105724
11. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):H1557–66. DOI:10.1152/ajpheart.00073.2009
12. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med.* 1965;39(3):442–51. DOI:10.1016/0002-9343(65)90211-1
13. Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Catecholamine-induced senescence of endothelial cells and bone marrow cells promotes cardiac dysfunction in mice. *Int Heart J.* 2018;59(4):837–44. DOI:10.1536/ihj.17-313

14. Santos JRJ, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-69. DOI:10.1055/a-0669-9556
15. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
16. Гаспарян А.Ж., Шлеков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101-8 [Gasparyan AZ, Shlevkov NB, Skvortsov AA. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologia*. 2020;60(4):101-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n487
17. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
18. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular disease. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
19. Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):98-110 [Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):98-110 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110
20. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release: A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1623-33. DOI:10.1172/JCI119686
21. Mahata SK, Kiranmayi M, Mahapatra NR. Catestatin: A Master Regulator of Cardiovascular Functions. *Curr Med Chem*. 2018;25:1352-74. DOI:10.2174/0929867324666170425100416
22. Biswas N, Rodriguez-Flores JL, Courel M, et al. Cathepsin L colocalizes with chromogranin a in chromaffin vesicles to generate active peptides. *Endocrinology*. 2009;150:3547-57. DOI:10.1210/en.2008-1613
23. Bianco M, Gasparri AM, Colombo B, et al. Chromogranin A Is Preferentially Cleaved into Proangiogenic Peptides in the Bone Marrow of Multiple Myeloma Patients. *Cancer Res*. 2016;76:1781-91. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1637
24. Pasqua T, Angelone T, Spena A, Cerra MC. Biological Roles of the Eclectic Chromogranin-A-derived Peptide Catestatin. *Curr Med Chem*. 2017;24(31):3356-72. DOI:10.2174/0929867324666170616104759
25. Kraszewski S, Drabik D, Langner M, et al. A molecular dynamics study of catestatin docked on nicotinic acetylcholine receptors to identify amino acids potentially involved in the binding of chromogranin A fragments. *Phys Chem Chem Phys*. 2015;17(26):17454-60. DOI:10.1039/c4cp02491e
26. Sahu BS, Mohan J, Sahu G, et al. Molecular interactions of the physiological anti-hypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt. 9):2323-37. DOI:10.1242/jcs.103176. Erratum in: *J Cell Sci*. 2012;125(Pt. 11):2787. Obbineni, Jagan M [corrected to Mohan, Jagan].
27. Taupenot L, Mahata SK, Mahata M, et al. Interaction of the catecholamine releaseinhibitory peptide catestatin (human chromogranin A (352372)) with the chromaffin cell surface and Torpedo electroplax: Implications for nicotinic cholinergic antagonism. *Regul Pept*. 2000;95:9717. DOI:10.1016/S0167-0115(00)00135-X
28. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicine*. 2021;9(12):1757. DOI:10.3390/biomedicine9121757
29. Angelone T, Quintieri AM, Brar BK, et al. The antihypertensive chromogranin a peptide catestatin acts as a novel endocrine/paracrine modulator of cardiac inotropism and lusitropism. *Endocrinology*. 2008;149:4780-93. DOI:10.1210/en.2008-0318
30. Zhang YM, Zhang ZY, Wang RX. Protective Mechanisms of Quercetin against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Front Physiol*. 2020;11:956. DOI:10.3389/fphys.2020.00956
31. Mazza R, Gattuso A, Mannarino C, et al. Catestatin (chromogranin A344364) is a novel cardiosuppressive agent: Inhibition of isoproterenol and endothelin signaling in the frog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H113-22. DOI:10.1152/ajpheart.00172.2008
32. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin in rat RVLM is sympathoexcitatory, increases barosensitivity, and attenuates chemosensitivity and the somatosympathetic reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299:R1538-545. DOI:10.1152/ajpregu.00335.2010
33. Gaede AH, Pilowsky PM. Catestatin, a chromogranin A-derived peptide, is sympathoinhibitory and attenuates sympathetic barosensitivity and the chemoreflex in rat CVLM. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R365-72. DOI:10.1152/ajpregu.00409.2011
34. Avolio E, Mahata SK, Mantuano E, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: Interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience*. 2014;270:48-57. DOI:10.1016/j.neuroscience.2014.04.001
35. Gayen JR, Gu Y, O'Connor DT, Mahata SK. Global disturbances in autonomic function yield cardiovascular instability and hypertension in the chromogranin a null mouse. *Endocrinology*. 2009;150:5027-35. DOI:10.1210/en.2009-0429
36. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin A and the autonomic system: Decomposition of heart rate variability by time and frequency domains, along with non-linear characteristics during chromogranin A ablation, with rescue by its catestatin. *Endocrinology*. 2010;151:2760-68. DOI:10.1210/en.2009-1110
37. Krüger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regul Pept*. 2003;114:29-35. DOI:10.1016/S0167-0115(03)00069-7
38. Fung MM, Salem RM, Mehtani P, et al. Direct vasoactive effects of the chromogranin A (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:278-87. DOI:10.3109/10641960903265246
39. Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie BJ, et al. Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2. *PLoS ONE*. 2009;4:e4501. DOI:10.1371/journal.pone.0004501
40. Frodermann V, Nahrendorf M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:198-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw085
41. Bassino E, Fornero S, Gallo MP, et al. Catestatin exerts direct protective effects on rat cardiomyocytes undergoing ischemia/reperfusion by stimulating PI3K-Akt-GSK3β pathway and preserving mitochondrial membrane potential. *PLoS ONE*. 2015;10:e0119790. DOI:10.1371/journal.pone.0119790
42. Chu SY, Peng F, Wang J, et al. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. *Peptides*. 2020;123:170200. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170200
43. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, et al. Serum Catestatin Levels and Arterial Stiffness Parameters Are Increased in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2020;9:628. DOI:10.3390/jcm9030628
44. Penna C, Alloati G, Gallo MP, et al. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30:1171-9. DOI:10.1007/s10571-010-9598-5
45. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. The Role of Natural Killer (NK) Cells in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2020;10:1514. DOI:10.3390/biom10111514
46. Liao F, Zheng Y, Cai J, et al. Catestatin attenuates endoplasmic reticulum induced cell apoptosis by activation type 2 muscarinic acetylcholine receptor in cardiac ischemia/reperfusion. *Sci Rep*. 2015;5:16590. DOI:10.1038/srep16590
47. Chu SY, Peng F, Wang J, et al. Catestatin in defense of oxidative-stress-induced apoptosis: A novel mechanism by activating the beta2 adrenergic receptor and PKB/Akt pathway in ischemic-reperfused myocardium. *Peptides*. 2020;123:170200. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170200
48. Brar BK, Helgeland E, Mahata SK, et al. Human catestatin peptides differentially regulate infarct size in the ischemic-reperfused rat heart. *Regul Pept*. 2010;165:63-70. DOI:10.1016/j.regpep.2010.07.153
49. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16(8):691-7. DOI:10.3109/1354750X.2011.629058
50. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*. 2013;46:20-5. DOI:10.1016/j.peptides.2013.05.003
51. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med*. 2019;8(8):1132. DOI:10.3390/jcm8081132
52. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2818-28. DOI:10.1002/ehf2.12882
53. Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*. 2016;86:112-7. DOI:10.1016/j.peptides.2016.10.007
54. Wołowicz Ł, Rogowicz D, Banach J, et al. Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Dis Markers*. 2020;2020:8847211. DOI:10.1155/2020/8847211
55. Ottesen AH, Carlson CR, Louch WE, et al. Glycosylated Chromogranin A in Heart Failure: Implications for Processing and Cardiomyocyte Calcium Homeostasis. *Circ Heart Fail*. 2017;10(2):e003675. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003675
56. Watanabe T. The Emerging Roles of Chromogranins and Derived Polypeptides in Atherosclerosis, Diabetes, and Coronary Heart Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6118. DOI:10.3390/ijms22116118
57. Алиева А.М., Телова Н.В., Батов М.А., и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53-9. DOI:10.26442/20751753.2022.1.201382
58. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). *Consilium Medicum*. 2021;23(10):756-9. DOI:10.26442/20751753.2021.10.201113
59. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
60. Zalewska E, Kmiec P, Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:909480. DOI:10.3389/fcvm.2022.909480
61. Мещеряков Ю.В., Губарева И.В., Губарева Е.Ю., Алексеева А.Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(53):4492. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4492

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: рациональная фармакотерапия. Клинический случай

И.В. Жиров^{✉1,2}, Н.В. Сафронова¹, С.Н. Терещенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечная недостаточность (СН) остается частым осложнением инфаркта миокарда. Своевременное выявление пациентов с риском развития СН и раннее начало терапии СН у этих пациентов в соответствии с рекомендациями могут снизить бремя СН. Цель настоящей статьи – обобщить клинические данные о рекомендованной фармакологической терапии при лечении пациентов после инфаркта миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка и симптомами и признаками СН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый инфаркт миокарда, эплеренон, аторвастатин

Для цитирования: Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: рациональная фармакотерапия. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(10):732–740. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201888

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Heart failure as a complication of myocardial infarction: rational therapy. Case report

Igor V. Zhironov^{✉1,2}, Natalia V. Safronova¹, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Heart failure (HF) is still a frequent complication of myocardial infarction. Timely identification of subjects at risk for HF development and early initiation of guideline-directed HF therapy in these patients, can decrease the HF burden. This article aims at summarizing clinical data on established pharmacological therapies in treating post-MI patients with left ventricular systolic dysfunction and signs and symptoms of HF.

Keywords: congestive heart failure, mineralocorticoid receptors antagonists, acute myocardial infarction, eplerenone, atorvastatin

For citation: Zhironov IV, Safronova NV, Tereshchenko SN. Heart failure as a complication of myocardial infarction: rational therapy. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(10):732–740. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201888

Введение

Несмотря на значительные успехи в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ИМ) за последние два десятилетия, ИМ остается одной из самых частых причин сердечной недостаточности (СН) [1]. Частота СН среди пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ (ОИМ), варьирует в разных исследованиях от 14 до 36% [2].

По временной последовательности возникновения ИМ и развития СН можно выделить 3 клинических сценария, различающиеся по патофизиологии, клиническим характеристикам и исходам:

- 1) начало СН в момент развития ИМ;
- 2) СН, развивающаяся во время госпитализации по поводу ИМ;
- 3) начало СН после выписки из стационара [3].

СН, развившаяся за время госпитализации по поводу ИМ

Факторами, которые играют ключевую роль в патогенезе развития СН на момент госпитализации по поводу ИМ, являются некроз миокарда, оглушение миокарда и механические осложнения (разрыв папиллярной мышцы, дефект межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Сафронова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6624-3804

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhironov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Natalia V. Safronova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-6624-3804

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

желудочка). В течение 30 мин ишемии развиваются структурные изменения кардиомиоцитов и отек, что приводит к прогрессирующей гибели кардиомиоцитов через 3 ч ишемии [3]. Кроме того, реперфузия вызывает 2-ю волну повреждения миокарда за счет образования активных форм кислорода. Несмотря на успешную эпикардальную реперфузию, дистальная эмболизация приводит к сохраняющейся микрососудистой дисфункции и ишемии миокарда [4]. Воспалительный ответ на гибель кардиомиоцитов также способствует развитию СН. Кроме того, СН на этой стадии также может быть спровоцирована обострением предшествующей СН и сопутствующими заболеваниями, например анемией, хронической болезнью почек (ХБП) или хронической обструктивной болезнью легких [3].

В последние десятилетия наблюдаются противоположные тенденции заболеваемости СН у пациентов с ОИМ при поступлении и во время пребывания в стационаре. В то время как число случаев СН при поступлении увеличилось (с 4% в 1992–1996 гг. [5] до 12–13% в 2001–2011 гг. [6, 7]), доля случаев СН, развившихся во время пребывания в стационаре, снизилась с 39% [5] до 4–28% [6–8]. Увеличение частоты СН при поступлении в стационар с ОИМ можно объяснить улучшением догоспитальной помощи, что привело к снижению внебольничной летальности [9, 10]. С другой стороны, снижение госпитальной СН может быть обусловлено внедрением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), что приводит к большему спасению миокарда по сравнению с тромболитиком [3]. В регистре SWEDENHEART [8] частота госпитальной СН, осложняющей ИМ, снизилась с 46% в эпоху тромболитиков (1996 г.) до 28% в эпоху ЧКВ (2008 г.). Вторым объяснением снижения внутривоспитальной СН может быть изменение диагностики ИМ, которая в настоящее время базируется на определении уровня тропонинов и позволяет выявлять менее тяжелые случаи ИМ с меньшим риском развития СН [3].

СН, развившаяся после госпитализации по поводу ИМ

СН, развивающаяся после госпитализации по поводу ИМ, является следствием гибели кардиомиоцитов и образования рубцов, что запускает ремоделирование желудочков и хроническую нейрогормональную активацию (повышение активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС). Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) изменяет геометрию желудочка, приводит к истончению стенки, ишемической митральной регургитации и дальнейшей потере кардиомиоцитов. Развитие СН после выписки из стационара диагностируется примерно у 13% больных через 30 дней и у 20–30% – через 1 год после выписки по поводу ИМ [11, 12]. Заболеваемость СН наиболее высока в первые месяцы после перенесенного ИМ. В дальнейшем заболеваемость СН снижается и остается стабильной на уровне 1,3–2,2% в год [12].

Клиническое значение развития СН после ИМ

Развитие СН после ИМ оказывает существенное влияние на исходы независимо от типа СН. У пациентов с ИМ в анамнезе развитие СН увеличивает риск общей смертности в 3 раза, сердечно-сосудистой смертности – в 4 раза. Время развития СН также оказывает влияние на риск неблагоприятных явлений. СН, развившаяся более чем через 3 дня после ИМ, связана с увеличением риска смерти на 43% в сравнении с больными с СН, развившейся в первые 3 дня течения ИМ. Это может быть объяснено различными факторами риска и механизмами, приводящими к СН в разные моменты времени [13].

Популяция больных, перенесших ИМ, представляет собой группу высокого риска развития СН, в которой особое значение имеют скрининг и профилактика СН. Пропущенный или запоздалый диагноз СН ухудшает прогноз пациента и увеличивает затраты на лечение. Это подчеркивает

необходимость тщательного наблюдения за пациентами с ИМ и риском развития СН, что приводит к улучшению приверженности пациентов, более частому назначению рекомендуемой терапии и снижению частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [14–16].

Клинические факторы риска развития СН после ИМ

Возраст. Заболеваемость СН во время госпитализации по поводу ИМ в 3 раза выше у пациентов 75–85 лет по сравнению с пациентами 25–54 лет. После выписки из стационара заболеваемость СН в 6 раз выше в старшей возрастной группе [12]. После многофакторной корректировки внутрибольничный риск СН увеличивается примерно на 50% [7], а риск СН после выписки – на 20–50% каждые 10 лет [17, 18].

Пол. Женский пол в некоторых исследованиях связан с повышенным риском СН после ИМ. Избыточный риск СН в данных исследованиях варьировал от 15 до 34% [8, 18, 19]. Более высокий риск СН у женщин можно объяснить тем, что по сравнению с мужчинами женщины с ИМ старше и имеют более высокую распространенность сопутствующих заболеваний [20]. Кроме того, гендерные различия в проявлении ИМ и менее агрессивное стационарное лечение пациенток, включая недостаточное использование реваскуляризации миокарда, могут дополнительно способствовать более высокому риску СН у женщин [21].

Количество и расположение инфаркт-связанных артерий. Многососудистое поражение коронарного русла ассоциируется с более низкой фракцией выброса (ФВ) и повышенным риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая СН, на 80%. Пациенты с многососудистым поражением, как правило, старше, имеют сахарный диабет (СД) и почечную недостаточность [22]. Передний ИМ связан с более высоким риском ремоделирования ЛЖ и СН, что обусловлено большей величиной необратимого повреждения ЛЖ по сравнению с другими локализациями ИМ [23].

Предшествующий ИМ. Наличие в анамнезе ИМ увеличивает риск СН на 21–89% [7, 8]. Избыточный риск можно объяснить предшествующей систолической и/или диастолической дисфункцией [8].

Артериальная гипертензия. Дополнительный риск, связанный с артериальной гипертензией (АГ), колебался от 7 до 70%. Более выраженное микрососудистое повреждение и кровоизлияния в миокард способствуют избыточному риску СН у пациентов с ИМ и сопутствующей АГ. Кроме того, более выраженная нейрогормональная активация и ремоделирование ЛЖ описаны у пациентов с АГ после ИМ [8, 18, 24].

Тахикардия. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении оказалась фактором риска СН после ОИМ в нескольких исследованиях. Риск развития СН повышается на 7–23% с увеличением ЧСС на каждые 10 ударов. Тахикардия может отражать тяжесть ИМ и неизбежную кардиальную дисфункцию [8, 18].

Фибрилляция предсердий. Впервые возникшая фибрилляция предсердий осложняет 2–21% случаев ИМ и может отражать повышение давления в левом предсердии и перегрузку предсердий жидкостью во время ИМ. Фибрилляция предсердий повышает риск СН после ИМ на 20–51% [25].

Сахарный диабет. После ИМ частота СН у больных СД на 60–70% выше, чем у больных без СД. У пациентов с СД чаще развиваются неблагоприятное ремоделирование ЛЖ и СН. Это может быть объяснено более распространенной микрососудистой обструкцией и диастолической дисфункцией у больных СД [26].

Хроническая болезнь почек увеличивает риск развития СН после ИМ примерно в 2 раза. Повышенный риск СН при ХБП может быть объяснен ускоренным развитием

атеросклероза, более частым многососудистым поражением коронарного русла, атипичным течением ИМ и меньшей вероятностью реваскуляризации, что приводит к большему размеру инфаркта и более тяжелой дисфункции ЛЖ. Более того, ХБП приводит к перегрузке жидкостью, вторичной АГ, анемии, хроническому воспалению и активации РААС. Также отмечается более низкая частота назначения препаратов с доказанной эффективностью пациентам с ХБП [27].

Стенокардия в анамнезе. Прекондиционирование – это процесс, посредством которого короткие повторяющиеся эпизоды ишемии уменьшают размер последующего ИМ. По сравнению с пациентами без стенокардии в анамнезе у пациентов со стенокардией снижен риск развития СН во время ИМ, меньший риск смертности или неблагоприятного ремоделирования ЛЖ после ИМ, а также более быстрое восстановление сократительной функции миокарда после ИМ. Различие в исходах у больных со стенокардией, предшествующей ИМ, и без нее можно объяснить ишемическим прекондиционированием или большей степенью развития коллатерального кровообращения у больных с предшествующей стенокардией [28].

Биохимические маркеры

Сердечные тропонины – биомаркеры выбора в диагностике ИМ. По данным Т. Nguen и соавт., уровень высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT) связан с размером ИМ, определенным с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Уровень hs-TnT более 2400 нг/л, взятый в фазе «плато» (48–72 ч после появления симптомов ИМ), ассоциируется со снижением ФВ ЛЖ и увеличением объема ЛЖ [29]. Наряду с тропонином натрийуретические пептиды связаны с размером инфаркта и дисфункцией ЛЖ [30].

В дополнение к величине повышения натрийуретических пептидов его характер также связан с нежелательными явлениями. В то время как у одних больных повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) после ИМ носит монофазный характер с пиком через 16 ч после поступления, у других повышение уровня BNP – двухфазное со вторым пиком через 5 дней. Пациенты, демонстрирующие двухфазный паттерн, имеют более высокий риск ремоделирования ЛЖ и СН [31].

Появляется все больше доказательств того, что пролонгация или усиление постинфарктного воспалительного ответа в значительной степени способствует ремоделированию ЛЖ и развитию СН [32]. В ряде исследований повышение уровня С-реактивного белка ассоциировалось с риском нежелательных явлений после ИМ, включая СН [33–35]. В метаанализе 14 исследований S. Zhang и соавт. повышение индекса отношения нейтрофилы/лимфоциты (NEU/LYM), показатель системного воспаления, предсказывало развитие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и СН [36].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) независимо связана с риском СН после ИМ. По данным С. Fox и соавт., избыточный риск СН, связанный с дисфункцией почек, колеблется от 30 до 90% в зависимости от стадии ХБП [37]. Аналогичные результаты получены в исследовании VALIANT, где риск СН повышался на 10% при снижении СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² [38].

Визуализация сердца

Эхокардиография (ЭхоКГ) является широко используемым методом визуализации после ИМ. Что касается прогнозирования развития СН, оптимальные сроки ЭхоКГ точно не определены, так как раннее обследование после ИМ может недооценивать систолическую функцию из-за оглушения миокарда. Поэтому рекомендуются повторные эхокардиографические исследования после ИМ [39]. Снижение ФВ ЛЖ на 5% при госпитализации по поводу ИМ

увеличивает риск развития СН после выписки из стационара на 12–18% [19]. Аналогичным образом снижение ФВ ЛЖ на 5%, оцененное с помощью ЭхоКГ через 5–20 мес после ИМ, увеличивает риск СН на 20% [38]. Индекс движения стенки ЛЖ (WMSI) отражает аномалии движения стенок лучше, чем ФВ ЛЖ, поскольку гиперкинез непогрязенных областей может компенсировать нарушение систолической функции [40]. По данным E. Carluccio и соавт., WMSI \geq 1,5 связан с повышенным риском сердечной смерти, нестабильной стенокардии и СН независимо от ФВ ЛЖ [41].

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) вносит значительный вклад в развитие СН после ИМ. Систолическая экскурсия в плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) является наиболее часто используемым параметром для оценки систолической функции ПЖ. У пациентов после ИМ дисфункция ПЖ, определяемая TAPSE \leq 14 мм, оказалась способна прогнозировать ранние сердечные события, включая кардиогенный шок [42].

Стандартное доплеровское исследование трансмитрального кровотока дает ценную информацию о пациентах, перенесших ИМ. Метаанализ 12 исследований J. Møller и соавт. показал, что рестриктивное наполнение связано с повышенным риском смертности от всех причин и СН. Параметр E/e' $>$ 15, полученный с помощью тканевой доплерографии, является сильным предиктором смертности и развития СН после ИМ [43, 44].

Ремоделирование ЛЖ обычно определяется как увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ на 20% [45]. Среди пациентов с ремоделированием ЛЖ риск госпитализации по поводу СН в 2,7 раза выше, чем у пациентов без ремоделирования ЛЖ [46].

Исследование глобальных параметров деформации, определяемых с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ, используется для прогнозирования развития СН у больных с ИМ. Информативность изменения глобальной продольной деформации (global longitudinal strain – GLS) превосходит измерение ФВ ЛЖ, особенно на ранних стадиях систолической дисфункции. В исследовании M. Ersbøll и соавт. у пациентов с ИМ и ФВ ЛЖ $>$ 40% GLS $>$ 14 связана с пятикратным увеличением риска СН и в 12 раз более высоким риском сердечной смерти [47]. Глобальная площадь деформации (global area strain – GAS) – один из параметров спекл-трекинг ЭхоКГ, сочетающий в себе как продольную, так и циркулярную деформацию. У пациентов после ИМ GAS \geq -21,5% являлся независимым предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализации по поводу СН, превосходя обычные параметры 2D ЭхоКГ [48, 49].

МРТ сердца в настоящее время является «золотым стандартом» визуализации для оценки размера инфаркта с использованием позднего контрастирования гадолинием. По данным метаанализа исследований, определяющих размер инфаркта с помощью МРТ или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, на каждые 5% увеличения размера ИМ риск госпитализации по поводу СН увеличивается на 20% [50]. Микроваскулярная обструкция (МВО) отражает отсутствие перфузии в коронарном микроциркуляторном русле, несмотря на реваскуляризацию эпикардиальных сосудов. МВО может быть визуализирована как гипоинтенсивное ядро в области гиперконтрастирования либо на раннем, либо на позднем усилении гадолинием. МВО связана с большим размером ИМ и неблагоприятным ремоделированием. В недавнем метаанализе увеличение микрососудистой обструкции на 10% повышало риск госпитализации по поводу СН на 80% и смертности от всех причин – на 114% [51].

Экстравазация эритроцитов или внутримиекардиальные кровоизлияния могут быть обнаружены с помощью

МРТ как гипоинтенсивные зоны в области ИМ на T2-визуализации или картировании. Несколько исследований показывают, что отложения железа из эритроцитов вызывают провоспалительную реакцию и приводят к неблагоприятному ремоделированию ЛЖ. Небольшие исследования у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы показали, что кровоизлияние в миокард более тесно связано с неблагоприятными исходами, включая СН, чем МВО [52, 53].

Рекомендованная терапия

За последние десятилетия клинические исследования показали, что фармакологические стратегии вторичной профилактики значительно снижают риск смертности после ИМ более чем на 60% за счет [54]:

- 1) блокирования нейрогормональной активности, ответственной за ухудшение систолической функции ЛЖ;
- 2) снижения уровня холестерина, связанного с прогрессированием атеросклероза и нестабильностью бляшек;
- 3) ингибирования активации тромбоцитов, которая может быть причиной возобновления ишемии и ИМ.

Международные руководства рекомендуют использование нейрогормональных блокаторов у пациентов с СН [55–57], назначение антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов после ИМ с целью стабилизации бляшек и предотвращения повторных ишемических событий [58–63].

Стимуляция РААС и симпатической нервной системы может вызывать ремоделирование ЛЖ и ухудшение систолической функции у пациентов, перенесших ИМ [55–57]. В связи с этим блокада данных систем является основополагающей задачей в лечении пациентов с СН, перенесших ИМ.

Согласно рекомендациям Минздрава России от 2020 г. [55] терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН (функциональный класс – ФК II–IV) и сниженной ФВ ЛЖ (<40%), включает обязательное назначение тройной нейрогормональной блокады:

1. Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина/ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).
2. β-Адреноблокаторы (β-АБ).
3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Несмотря на доказанную эффективность при СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ), в клинической практике наблюдается низкий охват пациентов рекомендованной медикаментозной терапией. Наибольшая терапевтическая инертность характерна в отношении назначения АМКР. В Российской Федерации, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, отмечается низкий охват пациентов комбинированной базисной терапией СН: ИАПФ – 68,2%, БРА – 24,5%, β-АБ – 75,3%, АМКР – 25,3%. Трехкомпонентную терапию получают только 19% пациентов (ИАПФ+β-АБ+АМКР – 15,2%; БРА+β-АБ+АМКР – 3,8%) [64].

Эплеренон у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ

Альдостерон, воздействуя на дистальные отделы нефрона, увеличивает реабсорбцию натрия и воды, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости. В сердце активация минералокортикоидных рецепторов вызывает воспаление, гипертрофию и фиброз. В клинической практике широко используются два препарата из группы АМКР: не селективный – спиронолактон и селективный – эплеренон (Инспра). Однако доказательная база в отношении применения у пациентов с СН после ОИМ есть только у эплеренона.

Исследование EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) стало самым крупным рандомизированным клиническим исследованием – РКИ (n=6632), в котором доказана эффективность

эплеренона в отношении жестких конечных точек у пациентов на 3–14-е сутки ОИМ с ФВ ЛЖ≤40% и симптомной СН или СД. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала ИАПФ/БРА – 86%, β-АБ – 75%, ацетилсалициловую кислоту (АСК) – 88%, диуретики – 60%, а также коронарную реперфузионную терапию – 45%. Средний срок наблюдения в исследовании составил 16 мес. Пациенты рандомизированы в группу эплеренона в дозе 25 мг/сут или плацебо. Через 4 нед дозировка эплеренона увеличивалась до максимальной – 50 мг/сут. При повышении концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л дозу исследуемого препарата снижали или временно прекращали лечение до снижения концентрации калия ниже 5,5 ммоль/л [65].

В качестве первичных конечных точек исследования приняты общая смертность и комбинированный показатель – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения СН, повторного ИМ, инсульта или желудочковых нарушений ритма сердца.

По результатам исследования добавление к стандартной терапии эплеренона позволяло снизить риск общей смертности на 15% (относительный риск – ОР 0,85; 95% доверительный интервал – ДИ 0,75–0,96; $p=0,008$) и внезапной смерти на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97; $p=0,03$). Применение эплеренона сопровождалось снижением риска достижения комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть/госпитализация вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,95; $p=0,002$). Эплеренон обладал высоким профилем безопасности. В группе эплеренона чаще регистрировалась серьезная гиперкалиемия >6 ммоль/л (5,5% против 3,9%; $p=0,002$) и реже – серьезная гипокалиемия <3,5 ммоль/л (8,4 и 13,1%; $p<0,001$) [65].

Стоит отметить, что достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрировалось уже к 30-му дню терапии [66]. Через 30 дней после рандомизации эплеренон снижал риск смерти от всех причин на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,89; $p=0,004$). Эплеренон также снижал риск сердечно-сосудистой смерти на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53–0,88; $p=0,003$) и риск внезапной сердечной смерти (ВСС) на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,40–1,00; $p=0,051$) [66].

При анализе подгруппы пациентов исследования EPNESUS с ФВ ЛЖ≤30% (n=2106) применение эплеренона ассоциировалось со снижением риска смерти от всех причин на 21% ($p=0,012$), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации вследствие сердечно-сосудистых осложнений на 21% ($p=0,001$) и сердечно-сосудистой смерти на 23% ($p=0,008$). ОР ВСС снижался на 33% ($p=0,01$), а смертность от СН или госпитализация по поводу СН снижалась на 25% ($p=0,005$) при применении эплеренона по сравнению с плацебо. Уже через 30 дней с момента рандомизации в группе эплеренона отмечалось снижение ОР смерти от всех причин на 43% ($p=0,002$), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации вследствие сердечно-сосудистых осложнений на 29% ($p=0,006$) и ВСС на 58% ($p=0,008$) [67].

Добавление эплеренона в дозе от 12,5 до 50 мг/сут к оптимальной терапии у пациентов на 3–14-й день (в среднем 7-й день) после ОИМ приводило к дополнительному снижению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий среди пациентов, у которых ОИМ осложнился дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ≤40%) и СН. Согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов с ОИМ как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST назначение АМКР, предпочтительно эплеренона, показано пациентам с ФВ ЛЖ≤40% в сочетании с признаками СН или СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [58–63].

Эффективность эплеренона также изучалась у стабильных пациентов с СНнФВ в дополнение к терапии ИАПФ и β -АБ в исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [68]. В исследовании EMPHASIS-HF принимали участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ – 26%). Критериями включения в исследование являлись ХСН II ФК по классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при длительности комплекса QRS > 130 мс.

Первичной комбинированной конечной точкой исследования стала сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения СН. По результатам исследования наблюдалось достоверное снижение риска достижения первичной конечной точки на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Для предотвращения одной первичной конечной точки необходимо было лечить эплереноном в течение года 19 пациентов (95% ДИ 15–27), что говорит о высокой клинической эффективности препарата. При оценке вторичных конечных точек отмечалось снижение риска госпитализации по поводу ухудшения ХСН или смерти от любой причины на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,76; $p < 0,001$), общей смертности на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$), сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; $p = 0,01$), госпитализации по любой причине на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,67–0,88; $p < 0,001$), госпитализации по поводу ухудшения ХСН на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,47–0,70; $p < 0,001$) [69].

Результаты исследований позволили отнести класс АМКР к основным средствам лечения СН наряду с ИАПФ и β -АБ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Доказательная база для эплеренона более значительна в сравнении со спиронолактоном, как по числу включенных в РКИ пациентов, так и по их разнообразию, включая пациентов с начальными стадиями СН и дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Показаниями к применению спиронолактона (25–50 мг) остаются выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации СН, когда препарат применяется в высоких дозах. При СН начиная со II ФК, а также у больных, перенесших ОИМ, при дисфункции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозе 25–50 мг/сут [55–57].

Гиполипидемическая терапия

Использование статинов для вторичной профилактики после ИМ является одним из наиболее изученных направлений сердечно-сосудистой медицины. Способность статинов снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) как одного из наиболее важных факторов атерогенеза и линейная корреляция между уровнями ЛПНП и сердечно-сосудистыми событиями доказаны в нескольких крупномасштабных РКИ. Помимо ингибирования редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктаза), ключевого фермента синтеза холестерина, статины оказывают эндотелиястабилизирующее, противовоспалительное и антипролиферативное действие на клетки, вовлеченные в атерогенез [70–72].

Раннее назначение статинов (в течение 24 ч с момента госпитализации по поводу ОИМ) связано со снижением риска госпитализации по поводу СН в 2,5 раза и снижением госпитальной летальности в 3 раза [73].

В исследованиях IDEAL и PROVE IT-TIMI 22 назначение высоких доз аторвастатина 80 мг/сут снижало риск развития СН по сравнению с низкими и умеренными дозами статинов на 26 и 45% соответственно [74, 75].

Современные руководства с целью вторичной профилактики у пациентов после перенесенного ИМ рекомендуют применение высокоинтенсивных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в частности аторвастатина, в су-

точной дозе 40–80 мг или розувастатина в суточной дозе 20–40 мг [58–63].

Два крупных РКИ CORONA [76] и GISSI-HF [77] по оценке влияния терапии розувастатином не показали преимуществ в отношении сердечно-сосудистой смертности или инсульта у пациентов с СН. Учитывая то, что вывод об отсутствии прогностического влияния терапии статинами сделан только на основании исследований с применением розувастатина, вопрос о применении статинов у пациентов с СН остается открытым. По результатам метаанализа Н. Takagi и соавт. терапия аторвастатином у пациентов с СН в сравнении с плацебо ассоциировалась с увеличением ФВ ЛЖ ($p = 0,005$) и снижением уровня BNP ($p = 0,003$). В свою очередь, применение розувастатина не оказывало значимого влияния на ФВ ЛЖ или уровень BNP. Возможным объяснением различий между эффектами аторвастатина и розувастатина может быть липофильность аторвастатина. Аторвастатин способен проникать в кардиомиоциты в отличие от гидрофильного розувастатина [78].

Сравнительная эффективность влияния липофильных и гидрофильных статинов на исходы у пациентов с СН оценивалась в метаанализе 13 исследований К. Vonsu и соавт. ($n = 10\,966$). По результатам метаанализа отмечалось превосходство липофильных статинов в отношении смертности от всех причин (отношение шансов – ОШ 0,50; 95% ДИ 0,11–0,89; $p = 0,01$), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,25–0,97; $p = 0,009$) и госпитализация по поводу ухудшения СН (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,21–0,83; $p = 0,0005$), тем не менее оба типа статинов оказались сопоставимы по частоте госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,31–1,28; $p = 0,36$) [79].

В метаанализе 10 исследований ($n = 10\,192$) М. Lipinski и соавт. по применению розувастатина, аторвастатина и симвастатина у пациентов с СН не показано достоверного влияния терапии статинами на риск общей или сердечно-сосудистой смертности, однако отмечалось значимое снижение числа госпитализаций по поводу ухудшения СН (ОШ 0,67; $p = 0,008$). Пациенты, рандомизированные для приема статинов, имели достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 4,2% при последующем наблюдении (95% ДИ 1,3–7,1; $p = 0,004$). Кроме того, анализ показал гетерогенность среди различных статинов и продемонстрировал, что аторвастатин значительно снижал смертность от всех причин (ОР 0,39; $p = 0,004$) и риск госпитализации по поводу ухудшения СН (ОР 0,30; $p < 0,00001$). Прием аторвастатина и симвастатина ассоциировался с улучшением ФВ ЛЖ, что не наблюдалось у пациентов, рандомизированных для приема розувастатина [80].

Основываясь на текущих доказательствах, рутинное назначение статинов у пациентов с СН без других показаний для их использования (например, ИБС) не рекомендуется. Однако так как нет никаких доказательств вреда, после возникновения СН нет необходимости в прекращении приема статинов для пациентов, которые уже получают лечение [55–57].

Клинический пример. Развитие СН во время госпитализации по поводу ИМ

Пациент М., 56 лет, индекс массы тела 31 кг/м², водитель, курит (индекс курения 40 пачка-лет), отец умер в возрасте 52 лет от ИМ. В течение 10 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. Гипотензивную терапию принимал нерегулярно. В 2017 г. без предшествующего коронарного анамнеза перенес ИМ без подъема ST нижней стенки ЛЖ, лечение консервативное. По данным ЭхоКГ при выписке ФВ ЛЖ составляла 54%. В постинфарктном периоде отмечались приступы стенокардии напряжения на уровне II ФК, принимал периндоприл 5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут и АСК 75 мг/сут, в течение 12 мес после перенесенного ИМ – клопидогрел 75 мг/сут.

Рис. 1. ЭКГ пациента М. Ритм синусовый, ЧСС 75 уд/мин.
Элевация сегмента ST и формирование зубца Q в VII–V, элевация ST в I и aVL.

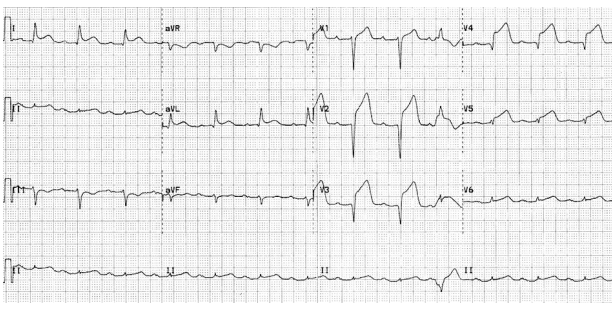
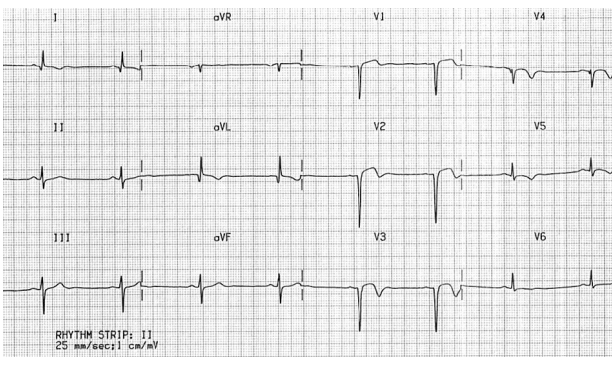


Рис. 2. ЭКГ пациентки К. Синусовая брадикардия, ЧСС 52 уд/мин. Глубокие зубцы Q в VI–III с низкой амплитудой зубца R в VIV. Остаточная элевация ST в VI–III (морфология «аневризмы ЛЖ»). Двухфазные/инвертированные зубцы T в VI–V. Зубцы Q и инверсия зубца T в I и aVL.



24 марта 2022 г. пациент госпитализирован с жалобами на одышку в покое. За сутки до госпитализации появилась интенсивная боль в грудной клетке, купируемая наркотическими анальгетиками, на ЭКГ – увеличение амплитуды зубцов T в грудных отведениях VI–VIV. В стационаре отмечалось рецидивирование ангинозного синдрома, повышение уровня кардиоспецифических ферментов. На ЭКГ – элевация сегмента ST и формирование зубца Q в VII–V, элевация ST в I и aVL (рис. 1). По данным коронароангиографии выявлен субтотальный стеноз (90%) проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА), выполнено успешное стентирование ПНА с позиционированием стента с лекарственным покрытием. Несмотря на успешную реваскуляризацию, у пациента имели место проявления СН. По данным ЭхоКГ на 3-и сутки госпитализации отмечались снижение сократительной способности миокарда ЛЖ за счет гипо- и акинезии передней стенки ЛЖ (ФВ ЛЖ 34%) и проявления легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 45 мм рт. ст.). На рентгенограмме легких отмечались признаки венозного застоя 2-й степени.

Пациенту назначена терапия: АСК 75 мг/сут, тикагрелор 180 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут, тораемид 20 мг/сут. Назначен высокоинтенсивный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатин (Липримар) 80 мг/сут. С целью профилактики тяжелого постинфарктного ремоделирования миокарда и улучшения прогноза с 1-х суток пациенту назначен эплеренон (Инспра) в начальной дозировке 25 мг/сут под контролем уровня калия крови с последующим увеличением дозы до 50 мг/сут через месяц.

Диагноз: ИБС, повторный Q-образующий передний распространенный ИМ с элевацией сегмента ST, осложненный острой СН, Killip II. Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ПНА от 24.03.2022.

Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий). СНнФВ (менее 40%) ФК II по NYHA.

На фоне терапии явления СН регрессировали, ангинозные приступы не рецидивировали, самочувствие больного улучшилось. При повторной ЭхоКГ перед выпиской из стационара отмечалось увеличение ФВ ЛЖ до 38% (по Симпсону), СДЛА составило 30 мм рт. ст. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки не выявлено признаков венозного застоя.

В настоящее время (сентябрь 2022 г.) состояние пациента удовлетворительное, нет жалоб на ангинозные боли, одышка появляется при физической нагрузке в пределах I–II ФК по NYHA. Пациент отказался от курения, регулярно принимает рекомендованную терапию. Под контролем уровня калия дозировка эплеренона увеличена до 50 мг/сут, уровень калия 4,5 ммоль/л, СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 74 мл/мин/1,73 м².

Представленный клинический случай акцентирует внимание на том, что комплексное ведение пациентов с ИМ и постинфарктным ремоделированием ЛЖ должно включать решение вопроса о назначении АМКР, предпочтительно эплеренона.

Клинический пример. Развитие СН в отдаленном периоде после ИМ

Пациентка К., амбулаторно обратилась к кардиологу с жалобами на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке. Пациентке 72 года, пенсионерка, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен с обеих сторон, мать страдала АГ, СД 2-го типа, отец умер в 60 лет от инсульта. В течение 20 лет страдает АГ с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что 8 мес назад без предшествующей стенокардии перенесла передний ИМ со снижением ФВ ЛЖ до 42% (по Симпсону). Больной проведено первичное ЧКВ со стентированием (стент с лекарственным покрытием) инфаркт-связанной ПНА. Ангинозные боли после ИМ не рецидивировали. После выписки из стационара регулярно принимала терапию: АСК 75 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут, а также аторвастатин (Липримар) в дозе 40 мг/сут. Во время госпитализации по поводу ИМ впервые выявлен СД 2-го типа, в настоящее время принимает метформин 1000 мг/сут.

В течение последних 2 мес стала отмечать ухудшение переносимости физических нагрузок в виде утомляемости и одышки, что стало поводом для обращения за медицинской помощью. Ухудшение состояния могли спровоцировать неограниченное употребление соли, а также частое применение нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу деформирующего остеоартроза коленных суставов.

Физикальное обследование: состояние относительно удовлетворительное, индекс массы тела 29 кг/м², набухание яремных вен отсутствует, периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 56 уд/мин. АД 122/74 мм рт. ст. Печень не увеличена.

Клинический и биохимический анализы крови без значимой патологии. Уровень ЛПНП на фоне приема аторвастатина (Липримар) 40 мг/сут – 1,6 ммоль/л, калий – 3,9 ммоль/л, N-концевой пропептид натрийуретического гормона – 816 пг/мл, гликированный гемоглобин – 6,4%, СКФ по формуле СКД-ЕРІ – 69 мл/мин/1,73 м². На ЭКГ (рис. 2) выявлены рубцовые изменения миокарда ЛЖ передней локализации, по данным рентгенографии органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких 1-й степени. При ЭхоКГ визуализируются расширенные левые камеры сердца и нарушения локальной со снижением глобальной сократимости, ФВ ЛЖ 34% (по Симпсону), признаки легочной гипертензии – СДЛА 40 мм рт. ст.

Диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ИМ передней локализации от 12.02.2022). Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ПНА от 12.02.2022. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий). ХСН, IIА стадия, II ФК. СД 2-го типа.

Пациентке проведена коррекция терапии. Дополнительно к принимаемым препаратам рекомендован прием эплеренона (Инспра) 25 мг/сут. Также в связи с задержкой жидкости добавлен петлевой диуретик – торасемид 5 мг/сут.

При контрольном визите через месяц отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки, увеличения толерантности к физическим нагрузкам. Признаков венозного застоя по данным рентгенографии нет. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: ФВ ЛЖ 36% (по Симпсону), СДЛА снизилось до 30 мм рт. ст. Уровень калия составил 4,2 ммоль/л, СКФ по формуле СКД-ЕР1 – 71 мл/мин/1,73 м², рекомендовано увеличить дозу эплеренона до 50 мг/сут. Через неделю уровень калия – 4,2 ммоль/л. Рекомендован контроль уровня калия, креатинина через 4 нед, затем через 8 и 12 нед, 6, 9 и 12 мес, далее каждые 4 мес.

Формально у пациентки во время госпитализации по поводу ИМ не наблюдались показатели к назначению АМКР в связи отсутствием клиники СН и ФВ ЛЖ > 40%. Однако, учитывая развитие СН в отсроченную фазу после перенесенного ИМ, пациентке показано назначение АМКР, предпочтительно эплеренона, в дополнение к терапии ИАПФ и β-АБ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [55–57].

Заключение

Пациенты с СН после перенесенного ИМ имеют высокий риск смерти, повторного ИМ и декомпенсации СН. Несмотря на то, что многочисленные РКИ продемонстрировали преимущества фармакологической терапии, такой как АСК, ИАПФ/БРА, β-АБ, АМКР и статины, направленной на ограничение ремоделирования ЛЖ и улучшение выживаемости пациентов, эти подходы по-прежнему недостаточно используются в настоящее время в клинической практике. АМКР, предпочтительно эплеренон, являются одним из основных компонентов базисной терапии СНнФВ и систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Результаты исследований показали, что грамотный лабораторный контроль позволяет безопасно проводить терапию эплереноном большинству пациентов с показаниями к этому.

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

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

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

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Виатрис». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Viatrix. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-59. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268
2. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):179-86. DOI:10.1016/j.jchf.2017.09.015
3. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-37. DOI:10.1002/ehf2.13144
4. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):281-92. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.054
5. Ali AS, Rybicki BA, Alam M, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138(6 Pt. 1):1133-9. DOI:10.1016/s0002-8703(99)70080-3
6. Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION Registry. *Circ Heart Fail.* 2012;5:693-702. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968180
7. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA
8. Desta L, Jernberg T, Löfman I, et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail.* 2015;3(3):234-42. DOI:10.1016/j.jchf.2014.10.007
9. Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, et al. Decline in out-of-hospital coronary heart disease deaths has contributed the main part to the overall decline in coronary heart disease mortality rates among persons 35 to 64 years of age in Finland: the FINAMI study. *Circulation.* 2003;108(6):691-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000083720.35869.CA
10. Dudas K, Lappas G, Stewart S, et al. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation.* 2011;123(1):46-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.964999
11. Hung J, Teng TH, Finn J, et al. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20,812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000172. DOI:10.1161/JAHA.113.000172
12. Sulo G, Iglund J, Vollset SE, et al. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nation-wide Analysis Including 86 771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002667. DOI:10.1161/JAHA.115.002667
13. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002460. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460
14. Daugherty SL, Ho PM, Spertus JA, et al. Association of early follow-up after acute myocardial infarction with higher rates of medication use. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):485-91; discussion 492. DOI:10.1001/archinte.168.5.485
15. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, et al. Timing of First Postdischarge Follow-up and Medication Adherence After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):147-55. DOI:10.1001/jamacardio.2016.0001
16. Tung YC, Chang GM, Chang HY, et al. Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission after Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170061. DOI:10.1371/journal.pone.0170061
17. Gho JM, Postema PG, Conijn M, et al. Heart failure following STEMI: a contemporary cohort study of incidence and prognostic factors. *Open Heart.* 2017;4(2):e000551. DOI:10.1136/openhrt-2016-000551
18. Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 31) Study Group. Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(1):1-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.03.005
19. Kelly DJ, Gershlick T, Witzensbichler B, et al. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J.* 2011;162(4):663-70. DOI:10.1016/j.ahj.2011.08.002
20. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3 Suppl):S4-20. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.072

21. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
22. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1709-16. DOI:10.1093/eurheartj/ehm184
23. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodeling. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1640-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehr064
24. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension*. 2018;72(3):720-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10786
25. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn579
26. Ertelt K, Brener SJ, Mehran R, et al. Comparison of Outcomes and Prognosis of Patients With Versus Without Newly Diagnosed Diabetes Mellitus After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (the HORIZONS-AMI Study). *Am J Cardiol*. 2017;119(12):1917-23. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.03.016
27. Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2012;163(3):399-406. DOI:10.1016/j.ahj.2011.12.002
28. Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, et al. HEART Investigators. Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1511-4. DOI:10.1016/j.jacc.2003.09.069
29. Nguyen TL, Phan JA, Hee L, et al. High-sensitivity troponin T predicts infarct scar characteristics and adverse left ventricular function by cardiac magnetic resonance imaging early after reperfused acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2015;170(4):715-25.e2. DOI:10.1016/j.ahj.2015.06.022
30. Niu JM, Ma ZL, Xie C, et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):6177-83. DOI:10.4238/2014.February.21.6
31. Carvalho LSF, Boggiotti LAC, de Almeida OLR, et al. Change of BNP between admission and discharge after ST-elevation myocardial infarction (Killip I) improves risk prediction of heart failure, death, and recurrent myocardial infarction compared to single isolated measurement in addition to the GRACE score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(7):643-51. DOI:10.1177/2048872617753049
32. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012;110(1):159-73. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162
33. Al Aseri ZA, Habib SS, Marzouk A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein on progression to heart failure occurring after the first myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:221-7. DOI:10.2147/VHRM.S198452
34. Xu M, Yan L, Xu J, et al. Predictors and prognosis for incident in-hospital heart failure in patients with preserved ejection fraction after first acute myocardial infarction: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e11093. DOI:10.1097/MD.00000000000011093
35. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, et al. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1086-93. DOI:10.5114/aoms.2017.69327
36. Zhang S, Diao J, Qi C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):75. DOI:10.1186/s12872-018-0812-6
37. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121(3):357-65. DOI:10.1161/circulationaha.109.865352
38. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, et al. Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: a VALIANT study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):748-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehn062
39. Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, et al. Expert Review on the Prognostic Role of Echocardiography after Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5):431-43.e2. DOI:10.1016/j.echo.2017.01.020
40. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(2):419-25. DOI:10.1016/j.ahj.2005.03.042
41. Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, et al. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):411-5. DOI:10.1016/s0002-9149(99)00764-x
42. Hayrapetyan HG, Adamyan KG. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with acute inferior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013; 34(suppl 1):1280. DOI:10.1093/eurheartj/ehs308.P1280
43. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeERGE) AMI Collaborators, Møller JE, Whalley GA, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2591-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738625
44. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):360-7. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.044
45. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, et al. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(3):272-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehq446
46. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, et al. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail*. 2020;8(2):131-40. DOI:10.1016/j.jchf.2019.08.014
47. Erbsoll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.061
48. Cai W, Dong Y, Tian L, et al. Predictive Value of Four-Dimensional Strain Echocardiography for Adverse Cardiovascular Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*. 2018;139(4):255-64. DOI:10.1159/000486303
49. Shin SH, Suh YJ, Baek YS, et al. Impact of area strain by 3D speckle tracking on clinical outcome in patients after acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2016;33(12):1854-9. DOI:10.1111/echo.13354
50. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1674-83. DOI:10.1016/j.jacc.2016.01.069
51. de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38(47):3502-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehx414
52. Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):e004148. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.004148
53. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(2):138-46. DOI:10.1093/ehjci/eyj101
54. De Luca L. Established and Emerging Pharmacological Therapies for Post-Myocardial Infarction Patients with Heart Failure: a Review of the Evidence. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(5):723-35. DOI:10.1007/s10557-020-07027-4
55. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1. Ссылка активна на 13.10.2022 [Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1. Accessed: 13.10.2022 (in Russian)].
56. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
57. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
58. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3. Ссылка активна на 13.10.2022 [Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3. Accessed: 13.10.2022 (in Russian)].
59. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend>. Ссылка активна на 13.10.2022 [Acute coronary syndrome with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend>. Accessed: 13.10.2022 (in Russian)].
60. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393

61. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
62. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2014;64(24):e139-228. DOI:10.1007/s12350-017-1137-z.
63. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC*. 2013;61(4):e78-140. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
64. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
65. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/NEJMoa030207
66. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):425-31. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.038
67. Pitt B, Gheorghiu M, Zannad F, et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(3):295-301. DOI:10.1016/j.ejheart.2005.11.008
68. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(6):617-22. DOI:10.1093/eurjhf/hfq049
69. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492
70. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8. DOI:10.1001/jama.285.13.1711
71. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;3:1495-504.
72. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16. DOI:10.1001/jama.292.11.1307
73. Wright RS, Bybee K, Miller WL, et al. Reduced risks of death and CHF are associated with statin therapy administered acutely within the first 24 h of AMI. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):314-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.05.014
74. Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, et al. IDEAL Study Group. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1381-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.01.377
75. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2326-31. DOI:10.1016/j.jacc.2006.03.034
76. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61. DOI:10.1056/NEJMoa0706201
77. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61240-4
78. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin, not rosuvastatin, improves cardiac function in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):296-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.11.079
79. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic statin versus rosuvastatin (hydrophilic) treatment for heart failure: a meta-analysis and adjusted indirect comparison of randomised trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:177-88. DOI:10.1007/s10557-015-6636-z
80. Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GG, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1708-16. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.07.055

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCOR.RU

Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты

Е.В. Хазова[✉], О.В. Булашова, Е.В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Обоснование. Генетические исследования в кардиологии позволяют выявить предрасположенности патологий и прогнозировать течение мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний путем выявления ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с клиническим фенотипом. Одним из таких заболеваний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, признается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Активация провоспалительных цитокинов является одним из ключевых аспектов развития и прогрессирования ХСН.

Цель. Выявить особенности клинического течения ХСН ишемической этиологии у пациентов с учетом пола и генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6*.

Материалы и методы. Включены 414 пациентов обоего пола со стабильной ХСН ишемического генеза, в возрасте 66,4±10,4 года, среди которых 222 мужчины и 192 женщины. Сравнивались клинические характеристики по полу каждого генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6*. Генотипирование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У пациентов с ХСН мужского пола частота встречаемости аллеля С выше, чем у группы контроля ($p=0,04$). У гомозиготных носителей аллеля С выявлен больший риск развития фибрилляции предсердий ($p=0,021$). По биохимическим параметрам у пациентов с гетерозиготным генотипом по сравнению с гомозиготами по G аллелю полиморфизма rs1800795 гена *IL6* уровень холестерина (ХС), триглицеридов, ХС, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-нелВП), оказался выше ($p=0,044$, $p=0,019$, $p=0,016$). Пациенты СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6* женского пола по сравнению с мужчинами оказались чаще III–IV функционального класса ХСН ($p=0,001$) и имели высокую частоту сердечных сокращений ($p=0,021$). Пациентам СG-генотипа мужского пола чаще сопутствовали перенесенные коронарные вмешательства ($p=0,001$). У женщин СG-генотипа чаще ХСН сочеталась с сахарным диабетом ($p=0,015$), уровень ХС-нелВП ($p=0,04$) оказался выше, а скорость клубочковой фильтрации – ниже, чем у мужчин ($p=0,001$). Сравнение GG-генотипа выявило большую частоту встречаемости у женщин хронической болезни почек ($p=0,022$). У женщин наблюдались значимо низкие показатели скорости клубочковой фильтрации ($p=0,001$), уровня систолического артериального давления ($p=0,004$). Уровень таких биохимических параметров, как ХС ($p=0,001$), триглицериды ($p=0,019$), ХС липопротеидов низкой плотности ($p=0,002$), снижен, кроме высокого ХС-нелВП ($p=0,001$). Мужчин с фракцией выброса левого желудочка <40% больше ($p=0,009$), а женщин – с фракцией выброса левого желудочка >50% ($p=0,002$).

Заключение. Выявленные фенотипические и гендерные различия создают предпосылки для определения пациентоориентированного генетического риска, открывая новые возможности для профилактики прогрессирования и осложнений ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гендерные различия, полиморфизм rs1800795, ген *IL6*

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Исследование полиморфизма rs1800795 гена *IL6* для верификации клинического портрета пациента с хронической сердечной недостаточностью: гендерные аспекты. Consilium Medicum. 2022;24(10):741–746. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201757

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) важная роль принадлежит генетическим факторам, однако механизмы генетического контроля вероятности развития, тяжести течения и прогноза сердечной недостаточности мало изучены. Медицинская генетика интегрирует концепции и молекулярные технологии в кардиологию, что вносит вклад в познание этиологии, патогенеза, фенотипов и исходов пациентов с ХСН. В настоящее время одной из актуальных концепций патогенеза ХСН признается парадигма системного воспаления, которая считается важным независимым фактором высокого сердечно-сосудистого риска.

Провоспалительные цитокины являются неотъемлемым классом биологических регуляторов, способных инициировать и декомпенсировать ХСН. Цитокины, влияя на сте-

пень апоптоза кардиомиоцитов, могут изменять характер и интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов, а следовательно, приводить к нарушению сократительной способности миокарда. В связи с этим представляется интересным изучить ассоциацию полиморфизма rs1800795 гена интерлейкина 6 (*IL6*) с клиническими и биохимическими особенностями течения у пациентов с ХСН. Ген *IL6* располагается на хромосоме 7 короткого плеча (7p21), содержит 5 экзонов и 4 интрона. Установлено, что замена гуанина (G) на цитозин (C) в области -174 (-174 G/C или rs1800795) приводит к изменению экспрессии гена *IL6* [1], что имеет важное значение в отношении прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. Частота аллеля С полиморфизма rs1800795 гена *IL6* в европейской популяции составляет 42% [5]. По данным проекта Genotype-Tissue

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хазова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Булашова Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: boulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848


Валеева Елена Валерьевна – мл. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

[✉]Elena V. Khazova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kazan State Medical University. E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Olga V. Boulashova – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: boulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Elena V. Valeeva – Res. Assist., Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

Study of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects

Elena V. Khazova , Olga V. Boulashova, Elena V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Genetic studies in cardiology allow to identify predisposition and predict the course of multifactorial cardiovascular diseases by identifying the association of polymorphic loci of candidate genes with the clinical phenotype. One of these diseases associated with poor prognosis is chronic heart failure (CHF). Activation of pro-inflammatory cytokines is one of the key aspects of the development and progression of CHF.

Aim. To identify the features of the clinical course of CHF of ischemic etiology in patients, taking into account the gender and genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene.

Materials and methods. Four hundred fourteen patients of both sexes with stable CHF of ischemic origin, aged 66.4±10.4 years, were included. Clinical characteristics of men and women of each genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene were compared. Genotyping of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. In male patients with CHF, the frequency of allele C was higher than in the control group ($p=0.04$). Homozygous carriers of the C allele showed a greater risk of developing atrial fibrillation ($p=0.021$). In terms of biochemical parameters, in patients with a heterozygous genotype, compared with homozygotes for the G allele of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene, the levels of cholesterol, triglycerides (TG), cholesterol not associated with high-density lipoproteins (non-HDL-cholesterol) were higher ($p=0.044$, $p=0.019$, $p=0.016$). Patients with the CC genotype of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene females compared with men were more likely to have III–IV functional class of CHF ($p=0.001$) and had a high heart rate ($p=0.021$). Male patients of the CG genotype were more likely to undergo coronary interventions ($p=0.001$). In women of the CG genotype, CHF was more often combined with DM ($p=0.015$), the level of non-HDL-cholesterol ($p=0.04$) was higher, and glomerular filtration rate was lower than in men ($p=0.001$). Comparison of the GG genotype revealed a higher incidence of chronic kidney disease in women ($p=0.022$). Women had significantly lower glomerular filtration rate ($p=0.001$), systolic blood pressure ($p=0.004$). The level of such biochemical parameters as cholesterol ($p=0.001$), TG ($p=0.019$), low-density lipoprotein cholesterol ($p=0.002$) was reduced, except for high non-HDL-cholesterol ($p=0.001$). There were more men with left ventricular ejection fraction <40% ($p=0.009$), women with left ventricular ejection fraction >50% ($p=0.002$).

Conclusion. The identified phenotypic and gender differences create prerequisites for determining patient-oriented genetic risk, opening up new opportunities for preventing the progression and complications of CHF.

Keywords: chronic heart failure, gender differences, rs1800795 polymorphism, *IL6* gene

For citation: Khazova EV, Boulashova OV, Valeeva EV. Study of the rs1800795 polymorphism of the *IL6* gene to verify the clinical portrait of a patient with chronic heart failure: gender aspects. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):741–746. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201757

Expression ($n=700$), носительство GG-генотипа ассоциируется с более низким уровнем экспрессии *IL6* [6]. Исследование ЕСТИМ J. Georges и соавт. (2001 г.) впервые выявило у носителей аллеля С полиморфизма rs1800795 гена *IL6* повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ). В работе Н. Vakili и соавт. (2011 г.) определена корреляция уровня интерлейкина-6 сыворотки крови с генотипами полиморфизма rs1800795 гена *IL6*: более высокий уровень регистрировался у пациентов с ИМ CC-генотипа [7]. Метаанализ, включающий 11 исследований, Y. Jin и соавт. (2014 г.) подтвердил ассоциацию CC-генотипа полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с ранним развитием ИМ и предложил использование его в качестве потенциального биомаркера [8]. В то же время в работе J. Zhou и соавт. (2016 г.), включавшей 9 исследований, связь полиморфизма rs1800795 гена *IL6* и ИМ не подтвердилась [9].

В исследовании пациентов с артериальной гипертензией и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) достоверно больше носителей аллеля G полиморфизма rs1800795 гена *IL6* (GG – 71%, CG – 19%, CC – 10%), однако статистически значимых различий в уровнях *IL6* данной когорты пациентов разных генотипов не получено. Многомерный анализ показал, что CG-генотип является независимым фактором риска декомпенсации сердечной недостаточности (отношение шансов – ОШ 7,5; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–50; $p=0,03$) [10]. S. Humphries и соавт. сообщают об относительном риске развития ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, несущих аллель С полиморфизма rs1800795 гена *IL6*, по сравнению с носителями GG-генотипа мужского пола: ОШ 1,54 (95% ДИ 1,0–2,23, $p=0,048$); этот эффект более выражен у курильщиков [11]. В работе Р. Kivachun и соавт. (2020 г.) показана связь аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1800795 гена *IL6* при ИБС с сопутствующим ожи-

рением и сердечной недостаточностью (ОШ 2,55, 95% ДИ 1,72–3,79, $\chi^2=22,8$; $p<0,05$ и ОШ 11,95, 95% ДИ 3,41–41,91, $\chi^2=22,5$; $p<0,05$), тогда как аллель С ассоциировался со снижением риска сердечной недостаточности (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,26–0,58, $\chi^2=22,75$, $p<0,05$) [12]. М. Nedayat и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмом rs1800795 гена *IL6* и сердечной недостаточностью ишемической этиологии [13]. Вариативность результатов, вероятно, обусловлена неоднородностью генетической структуры этносов и может быть объяснена совокупным влиянием частот полиморфных генов, а также гендерных аспектов, социально-демографических, климатических и прочих факторов.

Анализ исследований показывает отсутствие данных о возможных гендерных отличиях в полиморфизме rs1800795 гена *IL6*. Вероятно, такие особенности имеют место, как присутствуют различия причин формирования ХСН, сердечно-сосудистых факторов риска, а также наличие протективного эффекта эстрогенов у женщин, особенностей функционирования кардиомиоцитов, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уровня NO-синтазы, выраженности фибротических изменений миокарда [14].

Цель исследования – поиск клинических характеристик течения ХСН ишемической этиологии у мужчин и женщин во взаимосвязи с полиморфизмом rs1800795 гена *IL6*.

Материалы и методы

В исследование включены 414 пациентов с ХСН (222 мужчины и 192 женщины) с ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией у 48% мужчин и 52% женщин. Возраст пациентов составил 66,4±10,4 года. Пациенты преимущественно III–IV функционального класса (ФК) ХСН – 61,3%, реже I–II ФК – 38,7%. В группу популяционного генетического контроля вошли 122 условно здоровых человека (59 муж-

Таблица 1. Сравнение встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 у пациентов с ХСН и группы контроля

Группы	Генотипы и аллели IL6 rs1800795	Группа исследования		Группа контроля		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Все пациенты	CC	62	15	16	15,1	1,84	0,18
	CG	208	50,2	43	40,6		
	GG	144	34,8	47	44,3		
	C	332	40	75	35	1,57	0,2
	G	496	60	137	65		
Мужчины	CC	39	18	5	10	3,86	0,049
	CG	107	48	21	42		
	GG	76	34	24	48		
	C	185	42	31	31	3,88	0,04*
	G	259	58	69	69		
Женщины	CC	23	12	11	20	3,79	0,151
	CG	101	53	22	39		
	GG	68	35	23	41		
	C	147	38	44	39	0,04	0,85
	G	237	62	68	61		

*Здесь и далее в табл. 2: жирным текстом отмечены значимые различия между группами.

чин и 63 женщины), этнически соответствующие пациентам с ХСН. Материал популяционного генетического контроля предоставлен центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Генотипирование ДНК, выделенной из лейкоцитов (АмплиПрайм-Сорб-В, РФ), по полиморфному локусу rs1800795 гена IL6 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с использованием коммерческих реагентов (Синтол, РФ).

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». Пациенты добровольно подписали информированное согласие об участии в данном исследовании.

Сердечная недостаточность верифицировалась в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности. Верификация ФК ХСН выполнялась с учетом дистанции, пройденной за 6 мин. Всем пациентам проводилась эхокардиоскопия с оценкой основных параметров миокарда с последующим расчетом массы миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux, индекса массы миокарда ЛЖ. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировали при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, с умеренно сниженной – при 40–49% и с низкой – при $<40\%$ [15]. Исследование крови на гемоглобин, биохимическое исследование, в том числе липидный спектр, глюкоза натощак, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, проводились в рамках рутинной практики в ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани. Хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали в соответствии с национальными рекомендациями (2013 г.). Обструктивные нарушения дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) диагностировались при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду $<80\%$, объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированной жизненной емкости легких $<70\%$ согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

Статистическая обработка проводилась по стандартной программе Jamovi (Version 1.2.2) [Computer Software] (2020 г.). Описательная статистика представлена в зависимости от вида распределения среднего значения M и стандартного отклонения SD либо медианы (Me), 25 и 75-го перцентиля (25; 75%). Проверка различий между двумя сравниваемыми парными выборками проводилась с

помощью W-критерий Уилкоксона. Сравнение трех групп проводилось посредством однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При отклонении от нулевой гипотезы в качестве post-hoc-теста использовался HSD-критерий Тьюки. Качественные показатели оценивались по критерию χ^2 и точному критерию Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Контроль результатов генотипирования случайной выборки производился с помощью теста на равновесие Харди–Вайнберга с применением точного теста Фишера программы Excel. Для оценки ассоциаций рассчитывали ОШ с определением 95% ДИ. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов в группе пациентов с ХСН и пациентов группы сравнения соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,87$, $p=0,35$ и $\chi^2=1,35$, $p=0,24$ соответственно). Анализ встречаемости аллелей и генотипов представлен в табл. 1. Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 пациентов с ХСН сопоставима с группой контроля. Учитывая характерный для мультифакториальных заболеваний диморфизм в проявлении ассоциаций генетических маркеров, проведен дифференцированный анализ у мужчин и женщин. У пациентов с ХСН мужского пола частота аллеля С полиморфизма rs1800795 гена IL6 выше, чем в группе контроля (42 и 31%, $p=0,04$). Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей в зависимости от величины ФВ ЛЖ не выявил значимых различий у пациентов с ХСН в целом, а также у мужчин и женщин.

Сравнение распространенности факторов риска и клинических характеристик пациентов с ХСН с изучаемыми полиморфными вариантами rs1800795 гена IL6 не выявило различий по большинству параметров. Пациенты изучаемых генотипов сопоставимы по возрасту, длительности ХСН, индексу массы тела, частоте сердечных сокращений (ЧСС), уровню систолического артериального давления и диастолического артериального давления. Не выявлено и статистически значимых различий по наследственной отягощенности, частоте курения, ранее перенесенному ИМ, коронарному вмешательству (КВ), наличию сахарного диабета (СД). У пациентов с ХСН – носителей СС-генотипа по сравнению с CG- и GG-генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6 выявлен риск развития фибрилляции предсердий – ФП (ОШ 1,99, ДИ 1,13–3,5, $\chi^2=5,97$, $p=0,014$ и ОШ 2,36, ДИ 1,45–4,49, $\chi^2=7,09$, $p=0,007$). Пациенты всех генотипов сопоставимы по ФК ХСН и параметрам эхокардиоскопии: по величине ФВ ЛЖ и структурно-функциональным параметрам сердца.

При биохимическом анализе крови пациентов обнаружено, что у гетерозигот по сравнению с гомозиготами по аллелю G полиморфизма rs1800795 гена IL6 уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТТ), ХС, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-нЛВП), значимо высокий ($p=0,044$, $p=0,019$, $p=0,016$); табл. 2.

На следующем этапе исследования выполнялось сравнение клинических характеристик мужчин и женщин в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6. Сердечная недостаточность III–IV ФК определена у 78,3% женщин и 52,6% мужчин ($p=0,045$). В ряду с сопутствующих ХСН патологий у мужчин выявлено частое сочетание ХСН с ХОБЛ (33,3 и 8,7%, $p=0,029$), что, вероятно, связано с большей распространенностью курения у мужчин (25,6%), чем у женщин ($p=0,008$); рис. 1. Женщинам с ХСН чаще сопутствовали ХБП (26,1 и 7,7%, $p=0,047$) и сниженная СКФ ($54 \pm 18,6$ и $71,1 \pm 16,4$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$).

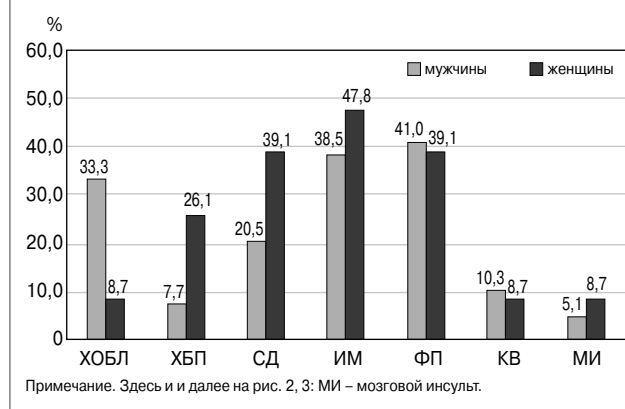
У женщин СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 уровень глюкозы крови натощак ($7,24 \pm 3,32$ и $5,92 \pm 1,13$ ммоль/л, $p=0,032$) и ЧСС превышали таковые у мужчин ($84,2 \pm 17,2$ и $75,0 \pm 12,9$ уд/мин, $p=0,021$).

Таблица 2. Показатели крови пациентов с ХСН с различными генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6

Показатель	Референсные значения	Генотипы полиморфизма rs1800795 гена IL6			p
		CC-генотип (n=62)	CG-генотип (n=208)	GG-генотип (n=144)	
Hb, г/л, M±SD	120,00–165,00	139±19,6	136±21,0	136±19,5	$p_{1-2}=0,676$ $p_{2-3}=0,962$ $p_{1-3}=0,581$
ХС, ммоль/л, M±SD	<4,50	5,1±1,25	5,33±1,4	4,98±1,25	$p_{1-2}=0,495$ $p_{2-3}=0,044$ $p_{1-3}=0,818$
ТГ, ммоль/л, M±SD	<1,70	1,87±1,05	1,98±1,07	1,55±1,02	$p_{1-2}=0,871$ $p_{2-3}=0,019$ $p_{1-3}=0,337$
ЛВП, ммоль/л, M±SD	>1,00	1,17±0,274	1,2±0,388	1,2±0,389	$p_{1-2}=0,937$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{1-3}=0,944$
ЛНП, ммоль/л, M±SD	<2,6	3,26±1,19	3,42±1,34	3,04±1,03	$p_{1-2}=0,786$ $p_{2-3}=0,099$ $p_{1-3}=0,684$
ХС-нелВП, ммоль/л, M±SD	<3,4	4,15±1,25	4,41±1,46	3,89±1,23	$p_{1-2}=0,576$ $p_{2-3}=0,016$ $p_{1-3}=0,604$
вЧСРБ, мг/л, Ме [25; 75%]	0,00–5,00	5,5 [2,43; 11,3]	4,16 [1,64; 10,3]	4,4 [1,83; 10,1]	$p_{1-2}=0,318$ $p_{2-3}=0,99$ $p_{1-3}=0,392$
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	4,10–6,20	6,41±2,27	6,46±2,61	6,44±1,87	$p_{1-2}=0,989$ $p_{2-3}=0,998$ $p_{1-3}=0,996$
Креатинин, мкмоль/л,	58,0–96,0	105±48,6	96,7±31,1	101±45,6	$p_{1-2}=0,38$ $p_{2-3}=0,588$ $p_{1-3}=0,824$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	>90	64,8±19,0	65,7±18,7	65,5±19,7	$p_{1-2}=0,949$ $p_{2-3}=0,995$ $p_{1-3}=0,971$
Общий белок, г/л, M±SD	66,0–83,0	72,3±7,73	69,7±6,81	69,8±8,23	$p_{1-2}=0,124$ $p_{2-3}=0,992$ $p_{1-3}=0,169$

Примечание. p_{1-2} – сравнение параметров пациентов CC- и CG-генотипов, p_{2-3} – сравнение параметров пациентов CG- и GG-генотипов, p_{1-3} – сравнение параметров пациентов CC- и GG-генотипов; Hb – гемоглобин, ХС – общий ХС, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

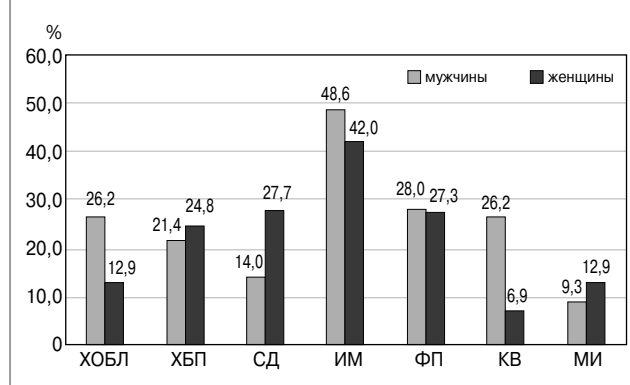
Рис. 1. Сопутствующие состояния у пациентов CC-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.



Средние значения ФВ ЛЖ у пациентов CC-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 сопоставимы у мужчин и женщин (50,6±9,83 и 55,2±6,77%, $p=0,057$). Величины конечного систолического размера (КСР) ЛЖ (5,42±0,85 и 3,37±0,67 см, $p=0,003$), конечного диастолического размера – КДР (5,42±0,85 и 4,82±0,62 см, $p=0,008$), размера правого желудочка – РПЖ (2,88±0,49 и 2,6±0,25 см, $p=0,016$) больше у мужчин; относительная толщина стенки ЛЖ – у женщин (0,49±0,1 и 0,42±0,12 см, $p=0,009$).

Мужчины CG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 отличались от женщин большей частотой курения (29 и 2%, $p=0,001$), сочетанием ХСН с ХОБЛ (26,2 и 12,9%, $p=0,015$), распространенностью перенесенного в прошлом КВ (26,2 и 6,9%, $p=0,001$); рис. 2. Сопоставление встреча-

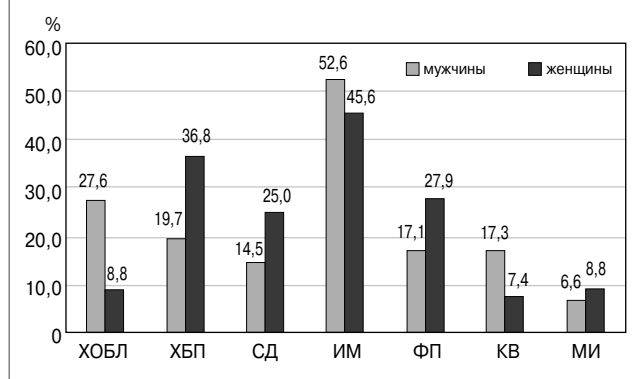
Рис. 2. Сопутствующие состояния у пациентов CG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.



емости ХБП у пациентов CG-генотипа не выявило гендерных различий (у мужчин – 21,5%, у женщин 24,8%, $p=0,577$), в то же время уровень СКФ у женщин ниже, чем у мужчин (59,9±17,3 и 70,9±18,5 мл/мин/1,73 м², $p=0,001$). СД 2-го типа (СД 2) в 2 раза чаще сопутствовал женщинам CG-генотипа (27,7 и 14%, $p=0,015$).

Гендерных различий у пациентов CG-генотипа по степени тяжести ХСН не определено: III–IV ФК ХСН определен у 44,9% мужчин и 32,7% женщин, $p=0,072$. Величина ФВ ЛЖ не различалась у мужчин и женщин (50,6±9,79 и 52,6±11,1% соответственно, $p=0,178$). Средний уровень ХС-нелВП крови (4,68±1,44 и 4,2±1,44 ммоль/л, $p=0,04$) женщин превышал таковой мужчин. Сравнение параметров эхокардиоскопии так же, как и у пациентов CC-генотипа, выявило у мужчин по сравнению с женщинами

Рис. 3. Сопутствующие состояния у пациентов GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6.



большие размеры КСР ($3,99 \pm 0,93$ и $3,64 \pm 0,7$ см, $p=0,003$), КДР ($5,4 \pm 0,88$ и $5,06 \pm 0,68$ см, $p=0,003$), РПЖ ($2,87 \pm 0,42$ и $2,73 \pm 0,47$ см, $p=0,029$).

У пациентов GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 обнаружены различия во встречаемости факторов риска и в клинических характеристиках. Сравнение распространенности коморбидных ХСН состояний выявило большую распространенность у мужчин ХОБЛ (27,6 и 8,8%, $p=0,003$), что, вероятно, связано с большей частотой курения (31,6 и 1,5%, $p=0,004$), у женщин – ХБП (36,8 и 19,7%, $p=0,022$) и снижение СКФ ($58,9 \pm 18,7$ и $71,7 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$); рис. 3.

Фенотипические особенности пациенток с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 характеризовались повышенными, в сравнении с мужчинами, систолическим артериальным давлением ($151 \pm 22,7$ и $140 \pm 22,2$ мм рт. ст., $p=0,004$), уровнями глюкозы ($6,79 \pm 1,99$ и $6,11 \pm 1,71$ ммоль/л, $p=0,036$), общего ХС ($5,35 \pm 1,25$ и $4,64 \pm 1,15$ ммоль/л, $p=0,001$), ТГ ($1,85 \pm 1,18$ и $1,31 \pm 0,81$ ммоль/л, $p=0,019$), ХС липопротеидов низкой плотности – ЛНП ($3,45 \pm 1,15$ и $2,72 \pm 0,8$ ммоль/л, $p=0,002$) и ХС-нЛВП крови ($4,38 \pm 1,32$ и $3,44 \pm 0,95$ ммоль/л, $p=0,001$).

Сравнение структурно-функциональных параметров сердца пациентов с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 определило у мужчин GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 большие размеры КСР ($3,97 \pm 0,98$ и $3,51 \pm 0,77$ см, $p=0,003$), КДР ($5,31 \pm 0,82$ и $4,95 \pm 0,74$ см, $p=0,003$), размер левого предсердия ($4,02 \pm 0,62$ и $3,78 \pm 0,58$ см, $p=0,02$), РПЖ ($2,93 \pm 0,58$ и $2,64 \pm 0,36$ см, $p=0,001$), чем у женщин. Величина ФВ ЛЖ у мужчин данного генотипа не превышала в среднем $49,9 \pm 11,9\%$, тогда как у женщин составила $55,2 \pm 7,85\%$ ($p=0,002$). У мужчин в 5 раз чаще, чем у женщин, определялась ФВ ЛЖ менее 40% (21,1 и 6%, $p=0,009$), у женщин с ХСН GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 ФВ ЛЖ чаще сохранена (79,1 и 54,9%, $p=0,002$).

Обсуждение

В работе К. Verg и соавт. показана ассоциация СС-генотипа с высоким риском значимого стеноза коронарной артерии, что, по мнению авторов, объясняется более высокой локальной концентрацией IL6 в артериальной стенке, но не в плазме [16]. В нашем исследовании только у мужчин с ХСН ишемической этиологии выявлена большая частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs1800795 гена IL6, чем у контрольной группы. Сравнение клинических характеристик пациентов с ХСН демонстрирует больший риск развития ФП у носителей СС-генотипа по сравнению с СС- и GG-генотипами полиморфизма rs1800795 гена IL6. Об ассоциации носительства аллеля С полиморфного маркера rs1800795 гена IL6 и ФП ($p=0,003$) сообщается в работе Л.Д. Хидировой и соавт. (2019 г.) [17]. Проведенное исследование при сравнении СС и GG-генотипов пока-

зало более высокий уровень ХС, ТГ, ХС-нЛВП ($p=0,044$, $p=0,019$, $p=0,016$). Повышенные уровни общего ХС и ЛНП у носителей GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 описаны в работе А. Riikola и соавт. и объясняются повышенной генной транскрипцией [18] и вероятным влиянием полиморфизма rs1800795 гена IL6 на метаболические факторы атерогенеза. По другим оцениваемым параметрам различий между генотипами не получено. В работе А. Bielecka-Dabrowa и соавт. также сообщается об отсутствии существенных различий между пациентами с ХСН вне зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL6 [10].

Проведенный анализ полиморфизма rs1800795 гена IL6 показал варибельность клинических характеристик в половом аспекте. Анализ коморбидных состояний у лиц разного пола одного генотипа продемонстрировал частое сочетание ХСН и ХОБЛ у мужчин СС-, СС- и GG-генотипов (33,5%, 26,2%, 27,6%). Женщинам СС- и GG-генотипов чаще сопутствовала ХБП (26,1 и 36,8%). Различия распространенности коморбидных ХСН заболеваний у мужчин и женщин без учета генотипа согласуются с данными других авторов [19]. М. Buraczynska и соавт. сообщают о преобладании СС-генотипа в группе пациентов с сочетанием СД 2 и ИМ [20]. По частоте встречаемости СД 2 в общей выборке пациентов ХСН различного генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 различий в данном исследовании не выявлено, и только у женщин СС-генотипа СД 2 в 2 раза чаще, чем у мужчин СС-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 ($p=0,015$). В исследовании А. Bielecka-Dabrowa и соавт. пациенты с ХСН GG-генотипа по сравнению с носителями С аллеля полиморфизма rs1800795 гена IL6 характеризовались более высокими значениями расчетной СКФ [10]. В нашем исследовании СКФ, рассчитанная методом СКД-ЕРІ, ниже у женщин по сравнению с мужчинами во всех генотипах полиморфизма rs1800795 гена IL6: СС-генотипа ($54 \pm 18,6$ и $71,1 \pm 16,4$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$), СС-генотипа ($92,2 \pm 34,6$ и $101 \pm 26,9$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$), GG-генотипа ($58,9 \pm 18,7$ и $71,7 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$). Развитие фенотипа ХСН с сохраненной ФВ у женщин признается одним из значимых факторов, связанных с полом. По нашим данным, только у носителей GG-генотипа полиморфизма rs1800795 гена IL6 мужского пола средняя величина ФВ ЛЖ не превышала $49,9 \pm 11,9\%$, тогда как у женщин составила $55,2 \pm 7,85\%$ ($p=0,002$). У мужчин сниженная ФВ ЛЖ наблюдалась в 5 раз чаще, чем у женщин ($p=0,009$); у женщин GG-генотипа ХСН чаще протекала с сохраненной ФВ ЛЖ ($p=0,002$).

Заключение

Учитывая первостепенность предотвращения кардиоваскулярной смертности и улучшения прогноза пациентов с ХСН, персонализированный подход к лечению с учетом генетических факторов представляется чрезвычайно важной задачей. Настоящее исследование позволило изучить связь полиморфизма rs1800795 гена IL6 с фенотипическими особенностями сердечной недостаточности у мужчин и женщин. Результаты сравнительного анализа генетической компоненты демонстрируют некоторые гендерные различия в трех клинических фенотипах. Выявленные отличия создают предпосылки для определения генетического профиля сердечной недостаточности и определения пациентоориентированного генетического риска, что открывает новые возможности для профилактики прогрессирования и осложнений ХСН.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» и доктору медицинских наук И.И. Семиной за предоставленную возможность проведения генетического тестирования и использования базы популяционного генетического контроля.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Central Research Laboratory of Kazan State Medical University and I.I. Semina, Ph.D., for providing the opportunity to perform genetic testing and use the population genetic control database.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», протокол №14 от 26.12.2011. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical University, protocol №14 dated 26.12.2011. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 2000;275(24):18138-44. DOI:10.1074/jbc.M000379200
- Hou H, Wang C, Sun F, et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism with coronary artery disease: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Inflamm Res*. 2015;64(9):707-20. DOI:10.1007/s00011-015-0850-9
- Liu SL, Yin YW, Sun QQ, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-6 gene and susceptibility to coronary artery disease in Chinese population: Evidence based on 4582 subjects. *Human Immunol*. 2015;76(7):505-10. DOI:10.1016/j.humimm.2015.06.004
- Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies. *PLoS One*. 2012;7(4):e34839. DOI:10.1161/01.ATV.0000194099.65024.17
- База данных проекта 1000Genome. Режим доступа: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520_table. Ссылка активна на 21.06.2022 [Project Database 1000Genome. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=729516845#373520_table. Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
- База данных проекта Genotype-Tissue Expression. Режим доступа: <https://gtexportal.org/home/snp/rs1800795>. Ссылка активна на 21.06.2022 [Project database Genotype-Tissue Expression. Available at: <https://gtexportal.org/home/snp/rs1800795>. Accessed: 21.06.2022 (in Russian)].
- Vakili H, Ghadeian SM, Akbarzadeh Najar R, et al. Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;(22):299-305. DOI:10.1097/mca.0b013e328346b848
- Jin Y, Wang Q, Wang G, et al. Common polymorphism in the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(5):330-40. DOI:10.1089/gtmb.2013.0404
- Zhou J, Feng J, Li X. Association between the -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(3). DOI:10.4238/gmr.15038358
- Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep*. 2017;7(1):8974. DOI:10.1038/s41598-017-09564-9
- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2243-52.
- Kravchun PG, Kadykova OI, Ryndina NG, et al. Relationship between interleukin-6 gene polymorphism and heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Wiad Lek*. 2020;73(8):1637-40.
- Hedayat M, Mahmoudi MJ, Taghvaei M, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Gene Polymorphisms in Iranian Patients with Ischemic Heart Failure. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2018;10(2):105-9.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2*). *Кардиология*. 2019;59(45):33-43 [Polyakov DS, Fomin IV, Vaysberg AR. EPOCHA-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2*). *Kardiologiya*. 2019;59(45):33-43 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2654
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(65):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(65):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
- Berg KK, Madsen HO, Garred P, et al. The additive contribution from inflammatory genetic markers on the severity of cardiovascular disease. *Scand J Immunol*. 2009;69(1):36-42. DOI:10.1111/j.1365-3083.2008.02187.x
- Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Максимов В.Н., Зенин С.А. Ассоциация частоты генотипа и аллелей-174G/C (rs1800795) гена IL6 с клиническими данными у пациентов с фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2019;21:12-9 [Khidirova LD, Yakhontov DA, Maksimov VN, Zenin SA. Association of genotype and 174G/C (rs1800795) allele frequencies of the IL6 gene with clinical data in patients with atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardiac pathology. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2019;21:12-9 (in Russian)].
- Riikola A, Sipilä K, Kähönen M, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):466-70. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.004
- Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;196:98-106. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.180
- Buraczynska M, Zukovski R, Drop D, et al. Effect of G(-174)C polymorphism in interleukin-6 gene on cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *Cytokine*. 2016;79:7-11. DOI:10.1016/j.cyto.2015.12.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Варианты подходов к нефрэктомии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, вызванной аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек

П.А. Симонов^{✉1}, М.А. Фирсов^{1,2}, В.С. Арутюнян³, Д.И. Лалетин^{1,2}, Е.А. Алексеева^{1,2}

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – это распространенное заболевание почек, поражающее все расовые группы во всем мире, занимающее одно из лидирующих мест в структуре урологических заболеваний и формирующее весомый вклад в структуру всех причин, приводящих к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, инвалидизируя пациентов данной группы, и, следовательно, приводящее к неизбежности заместительной почечной терапии. Высокоэффективным клиническим способом замещения утраченной функции почек является трансплантация почки. Исходя из того, что число пациентов с данной патологией увеличивается, необходимы поиск и введение четких критериев для наилучшего оказания помощи, принимая во внимание высокую вероятность развития инфекционных осложнений, гематурии, отсутствие или наличие диуреза, артериальной гипертензии у данной категории пациентов. В статье отражены различные методики нефрэктомии у пациентов, страдающих аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, а также как именно эволюционировали подходы к нефрэктомии. Демонстрируются результаты осложнений, а также выживаемости пациентов и трансплантата в отечественных и иностранных исследованиях, в которых применялась билатеральная или ипсилатеральная нефрэктомия с использованием открытого или лапароскопического доступа до, во время или после трансплантации почки. Предпочтение по праву отдается малоинвазивным методам оперативного лечения. Принимая во внимание и без того сниженные ресурсы организма данных пациентов, следует внимательно избирать объем и метод оперативного лечения в целях обеспечения безопасности, эффективности и минимизации рисков.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, билатеральная нефрэктомия, трансплантация почки, лапароскопическая нефрэктомия

Для цитирования: Симонов П.А., Фирсов М.А., Арутюнян В.С., Лалетин Д.И., Алексеева Е.А. Варианты подходов к нефрэктомии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, вызванной аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):747–752. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201829

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Options for approaches to nephrectomy in patients with end-stage chronic kidney disease caused by autosomal dominant polycystic kidney disease: A review

Pavel A. Simonov^{✉1}, Mikhail A. Firsov^{1,2}, Vagan S. Arutunyan³, Dmitrii I. Laletin^{1,2}, Ekaterina A. Alekseeva^{1,2}

¹Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

²Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Autosomal-dominant polycystic kidney disease is a common kidney disease that affects all racial groups around the world, occupies one of the leading places in the structure of urological diseases and forms a significant contribution to the structure of all causes leading to the end stage of chronic renal failure, disabling patients in this group and hence leading to the inevitability of renal replacement therapy. A highly effective clinical method for replacing lost kidney function is kidney transplantation. Based on the fact that the number of patients with this pathology is increasing, it is necessary to search for and introduce clear criteria for the best care, taking into account the high likelihood of developing infectious complications, hematuria, the absence or presence of diuresis, arterial hypertension in this category of patients. The article reflects the various methods of nephrectomy in patients suffering from autosomal dominant polycystic kidney disease, as well as how approaches to nephrectomy have evolved. The results of complications, as well as patient and graft survival in domestic and foreign studies, in which bilateral or ipsilateral nephrectomy was used using open or laparoscopic access before, during or after kidney transplantation, are demonstrated. Preference is rightfully given to minimally invasive methods of surgical treatment. Taking into account the already reduced resources of the organism of these patients, the volume and method of surgical treatment should be carefully chosen, taking into account safety, efficacy and risk minimization.

Keywords: autosomal-dominant polycystic kidney disease, bilateral nephrectomy, kidney transplantation, laparoscopic nephrectomy

For citation: Simonov PA, Firsov MA, Arutunyan VS, Laletin DI, Alekseeva EA. Options for approaches to nephrectomy in patients with end-stage chronic kidney disease caused by autosomal dominant polycystic kidney disease: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):747–752. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201829

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Симонов Павел Андреевич – врач-уролог КГБУЗ ККБ.
E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

[✉]Pavel A. Simonov – urologist, Regional Clinical Hospital.
E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

В настоящее время по всему миру отмечается большое число пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). Немалую долю в структуре таких заболеваний составляют пациенты с урологическими патологиями. По данным отечественных и зарубежных авторов, в общей структуре этиологических причин хронической почечной недостаточности (ХПН) урологические заболевания составляют от 29 до 44,5%, и поликистоз почек вносит весомый вклад в структуру всех причин, приводящих к терминальной стадии ХПН (тХПН), и занимает одно из лидирующих мест в структуре урологических заболеваний – до 8,1% [1, 2]. Например, в США аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) является причиной тХБП у 5% пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), и этот показатель возрастает до 7,9% [3]. В Бразилии поликистоз почек – наиболее частая из урологических причин тХПН – 6,2% [4].

АДПБП – распространенное заболевание почек, поражающее все расовые группы во всем мире. Как правило, после 50 лет у данных пациентов выявляются сотни разнокалиберных кист почек, когда у большинства больных в возрасте до 30 лет обнаруживалось лишь несколько кист почек. АДПБП генетически неоднородна, и развитие почечной недостаточности при этой патологии сильно варьирует. В исследовании A. Sedman и соавт. сообщалось о почечной недостаточности у детей [5]. При этом в других исследованиях фиксируется, что пациенты с АДПБП могут иметь нормальную продолжительность жизни, не подозревая о наличии у них заболевания. Исследования Н. Mitcheson и соавт. демонстрировали, что при достижении 65 лет примерно у 70% пациентов с АДПБП развивается почечная недостаточность [6]. В отчете 1984 г. из Канады изложено, что вероятность выжить без почечной недостаточности составляла 77% к 50 годам, 57% – к 58 годам и 52% – к 73 годам [7].

Подход к оценке прогноза почечной функции изменило генотипирование. Этиологически АДПБП связана с мутациями двух генов – *PKD1* и *PKD2*, кодирующих *polycystin 1* и *polycystin 2* соответственно. Мутации в *PKD1* фиксируются в 85% случаях, а остальные 15% – мутации в *PKD2*. Нарушения в структуре этих белков вызывают появление и рост почечных кист, постепенно ухудшающие функцию почек. Пациенты с мутациями в *PKD1* имеют гораздо более тяжелое заболевание почек с угнетением функций последних по сравнению с пациентами с *PKD2*, о чем свидетельствует их тХПН, возникающая примерно на 15 лет раньше, несмотря на то, что клинические проявления этих двух генотипов полностью совпадают [3, 8].

Нефролитиаз, рецидивные инфекции мочевыводящих путей, а также боли, дискомфорт в пояснице и животе – нередкие спутники пациентов с АДПБП [9]. В исследованиях J. Grantham и соавт. также доказано, что увеличение объема почек сопутствует некоторым осложнениям, включая ишемический колит, перфорацию кишечника, а также осложнениям почек, приводящих к появлению макрогематурии

или пиелонефритов, и является прогностическим фактором риска ХБП [10].

На сегодняшний день для лечения тХПН применяется 3 метода: программный гемодиализ, циклический перитонеальный диализ и трансплантация почки (ТП). Каждый из методов в течение многих лет может замещать утраченную функцию собственных почек и сохранять жизнь пациенту [11]. Объективно ТП является предпочтительным методом, поскольку повышает продолжительность и качество жизни пациентов с тХПН, а также наилучшим образом обеспечивает социальную и медицинскую реабилитацию. Учитывая, что число пациентов с необратимо утраченной почечной функцией продолжает возрастать, это становится более актуально. По информации регистра в России, на 31.12.2019 все виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) суммарно получали 59 153 пациента. Темп прироста пациентов составил 7,6% в 2019 г. по отношению к 2018 г. [12].

Преимущества ТП перед остальными методами неоспоримы. Необратимость тХПН – это единственное показание к ТП, но не все нуждающиеся пациенты могут быть обеспечены ТП в силу различных факторов, например дефицита донорских органов, иммунного статуса реципиента, медицинских противопоказаний и др. ТП показана всем пациентам с тХПН, и вопрос о пересадке почки сводится к применению другого метода ЗПТ и выявлению противопоказаний [11]. Пациенты с другими методами ЗПТ живут в среднем на 14 лет меньше трансплантируемых больных [13]. В национальных клинических рекомендациях по ТП Российского трансплантологического общества в 2013 г. сказано, что пациенты, получающие гемодиализ в возрасте 40–59 лет, живут в среднем на 11 лет меньше по сравнению с теми, кому выполнена трансплантация, и на 17 лет – для больных, находящихся в возрастной группе 20–39 лет.

Во всех странах потребность в этом виде ЗПТ неуклонно растет. В год выполняется более 30 тыс. ТП. Также ТП является самой частой операцией по трансплантации органов в мире [14]. В США выполнено 54 ТП на 1 млн населения, на Кипре – 83, в Великобритании – 48, а в Российской Федерации – 5,5 на 1 млн населения за 2008 г. Активно развивается ТП как от трупного, так и от родственного донора. Доля таких ТП от живого родственного донора в России – примерно 10%, на Кипре – около 60%, в США – около 37% [15].

Результаты ТП при АДПБП по данным литературы различаются. По данным исследования А. Jасquet и соавт., результаты трансплантации пациентам с АДПБП и при других этиологических причинах тХПН достоверно сопоставимы. Также отмечено, что ТП при АДПБП связана с лучшей выживаемостью трансплантата, большим количеством метаболических и тромбоемболических осложнений и увеличением частоты гипертонии, в то время как не увеличивается вероятность распространения инфекций [16]. Пациенты с АДПБП показывают некоторые различия в осложнениях и исходе трансплантата после ТП. Исход пациентов оказался

Фирсов Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, врач-уролог КГБУЗ ККБ, зав. каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: firmsma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Арутюнян Ваган Сетракович – врач-ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: ar_vagan@mail.ru

Лалетин Дмитрий Иванович – врач-уролог КГБУЗ ККБ, ассистент каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: Sloth-doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1720-075X

Алексеева Екатерина Александровна – канд. мед. наук, врач-уролог КГБУЗ ККБ, доц. каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: vohminak@mail.ru

Mikhail A. Firsov – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: firmsma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Vagan S. Arutunyan – Medical Resident, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: ar_vagan@mail.ru

Dmitrii I. Laletin – urologist, Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: Sloth-doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1720-075X

Ekaterina A. Alekseeva – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: vohminak@mail.ru

немного лучше в популяции АДПБП после краткосрочного и долгосрочного наблюдения, чем в контрольной группе, однако это статистически не значимо. Отторжение произошло у 23,5% по сравнению с 17,6% в группе контроля, где ТП проводилась по другим причинам тХБП. В 29 (56,9%) случаях никаких осложнений не наблюдалось. Общие осложнения, отмеченные после трансплантации, включали нарушения мозгового кровообращения (13,7% в случаях против 16,6% в контрольной группе) и инфекции (15,7% в случаях против 19,6% в контрольной группе) [17]. Также в ходе исследования А. Махейнер и соавт. значимой разницы в частоте осложнений у пациентов, перенесших нефрэктомии, после трансплантации не выявлено [18]. В других исследованиях авторы также не наблюдали значительных различий в отношении выживаемости трансплантата, пациентов и немедленной функции трансплантата. Незначительно, но все же у пациентов с АДПБП отмечены большее количество острых отторжений и более низкая частота протеинурии. Что касается посттрансплантационных осложнений, отсутствовала разница в распространенности гипертонии, но эритроцитоз оказался больше в группе пациентов с АДПБП. Частота посттрансплантационного сахарного диабета оказалась значительно выше у пациентов с АДПБП (33,3% против 17,1%; $p=0,009$). Отсюда авторы сделали вывод, что пациенты с АДПБП чаще страдают сахарным диабетом после ТП и что АДПБП вполне можно считать независимым предиктором этого осложнения [19]. По данным G. Bhubani, реципиенты с АДПБП имеют лучшую долгосрочную выживаемость трансплантата и пациентов, чем пациенты с другими патологиями [20].

Вопросы тактики подготовки к ТП для пациентов с АДПБП остаются дискуссионными и неоднозначными. Существует необходимость применения предтрансплантационной нефрэктомии, принимая во внимание безопасность, эффективность и минимизацию рисков как до, так и после ТП. Также нет однозначного ответа в отношении сроков, подхода и показаний к проведению нативной нефрэктомии у данной категории пациентов. Для принятия такого решения необходимо рассматривать несколько аспектов, а именно необходимость более длительного времени операции и связанное с этим увеличенное время ишемии органа, важность остаточного диуреза, а также и более высокую частоту осложнений комбинированной процедуры [21]. Показания к нефрэктомии в исследованиях различаются, но чаще всего это необходимость наличия места для трансплантации, боль и/или дискомфорт, рецидивирующие инфекции и продолжающаяся гематурия [22].

По результатам исследования Калифорнийского университета, где 32 пациентам выполнена нативная нефрэктомия перед трансплантацией (7 случаев), сопутствующей (16 случаев) или посттрансплантационной (9 случаев), среднее время пребывания в больнице, послеоперационные осложнения, интраоперационная кровопотеря и контрольный уровень креатинина в крови через 3 мес оказались сопоставимыми [23]. Однако увеличение размеров кист может вызвать ишемию в почке и, как следствие, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к развитию или прогрессированию гипертензивного синдрома [24].

Примерно 20–60% пациентов с АДПБП в течение жизни по различным причинам нуждаются в выполнении нефрэктомии нативных почек [9, 22], в том числе 21,7% после трансплантации в связи с возникшими осложнениями на фоне приема иммуносупрессии. Результаты ТП реципиентам с АДПБП не хуже, чем в случаях других причин тХБП. Среди пациентов, которым удалены собственные почки, пораженные поликистозной болезнью, за счет низкой частоты инфекционных осложнений отмечалось более благоприятное течение посттрансплантационного периода. Считается, что применение такого алгоритма хирургичес-

кой предтрансплантационной подготовки данной категории пациентов позволит минимизировать риск выполнения ТП и снизить частоту инфекционных осложнений у пациентов с АДПБП [22].

Исторически во всех случаях АДПБП в лидирующих мировых клиниках ранее проводилась только односторонняя нефрэктомия перед ТП. В 1970-х годах стали чаще прибегать к двусторонней нефрэктомии до ТП, что снизило количество инфекционных осложнений [25]. Однако более часто наблюдалось развитие послеоперационных осложнений, в том числе обострения анемии и потери диуреза [26]. В последующем за несколько десятилетий количество случаев двусторонней нефрэктомии уменьшилось из-за передового лекарственного обеспечения и более строгих хирургических показаний. T. Fuller и соавт. провели анализ группы пациентов, которым выполнена односторонняя и последовательная двусторонняя нефрэктомия. По результатам исследования из изученных 25 пациентов у 6 отмечена односторонняя двусторонняя нативная нефрэктомия, которая сопровождалась более частой необходимостью переливаний крови, увеличением выработки антител и ухудшением исходов после трансплантации. Следовательно, авторы пришли к выводу, что не следует поощрять двустороннее одностороннее вмешательство. Кроме того, у 3% пациентов в обеих группах при гистологическом анализе случайно обнаружены онкологические клетки в удаленных почках. Также зафиксировано, что при гистологическом анализе в группе после трансплантации чаще выявляются признаки воспаления, что потенциально связано с иммунодепрессивными эффектами [23]. Онконастороженность также демонстрируется в другом исследовании, где обозначается тот факт, что ТП связана с повышенным риском рака. Примерно в 3 раза выше вероятность развития рака у реципиентов трансплантата почки, чем у населения в целом. Оценки в основном являются результатом большого анализа Европейского реестра, показывающего стандартизованные уровни заболеваемости, в 10 раз превышающие таковые в общей популяции в зависимости от типа рака [27].

В настоящее время билатеральная нефрэктомия по поводу АДПБП перед ТП выполняется по строгим показаниям, в связи с чем все чаще нефрологам и урологам будут встречаться пациенты с трансплантированной почкой и собственными почками [18]. Подход к ТП без проведения нефрэктомии имеет несколько преимуществ для пациента: нет дополнительной хирургической агрессии, почки до трансплантации участвуют в поддержании гомеостаза, а именно участвуют в обмене кальция, фосфора, выделяют воду, ренин [28]. Несмотря на тщательный отбор пациентов для пересадки почки без предварительной нефрэктомии, все же у 10–20% пациентов, а по некоторым данным – до 21,7%, после трансплантации в связи с возникшими осложнениями возникает необходимость в удалении собственных почек. В основном это происходит из-за активной мочевой инфекции и инфицирования почечных кист на фоне приема иммуносупрессантов [18, 22, 29]. Также, по мнению других авторов, следует избегать двусторонней нефрэктомии перед трансплантацией ввиду сохраненной выработки эндогенного эритропоэтина [30] и улучшения качества жизни за счет устойчивого выведения мочи [31]. Однако отмечено, что сохраненная поликистозная почка может спровоцировать осложнения после ТП, что потребует удаления почки в посттрансплантационном периоде [32]. Преимущество сопутствующей односторонней нефрэктомии отмечено в сокращении общего количества хирургических процедур по сравнению с сэндвич-техникой. Основываясь на потенциальных преимуществах в отношении сохраненной поликистозной почки перед ТП и снижении хирургической агрессии, связанных с дополнительной нефрэктомией, в исследовании H. Neef

и соавт. предлагалось выполнять нативную нефрэктомия одновременно с ТП. Также рассмотрен немаловажный вопрос у данной группы пациентов – это наличие физического пространства для проведения ТП. Если массивный размер собственного почек препятствует расположению трансплантата, то во время трансплантации может потребоваться односторонняя нефрэктомия у бессимптомных пациентов [33]. Предтрансплантационная нефрэктомия рекомендована при наличии болей, развитии тяжелых рецидивирующих осложнений (кровотечения, инфекции, камни), а также когда основное заболевание почек предрасполагает к повышенному риску развития рака в урогенитальном тракте или при недостаточном пространстве для трансплантации [34]. ТП с одновременной односторонней нефрэктомией при АДПБП является разумной процедурой для пациентов, у которых размеры почек значительно увеличены. В результатах исследования отражено, что общая выживаемость трансплантата и пациента через год наблюдения составила 96 и 97%, а через 5 лет – 80 и 93% соответственно. Хирургические осложнения, потребовавшие повторного оперативного вмешательства, которые могли быть связаны с одновременной нефрэктомией, произошли в 12% случаев (в примерно равном количестве встречались лимфоцеле, послеоперационная гематома и кровотечение, а также послеоперационная грыжа). Ни один из пациентов не умер во время операции [33].

По данным исследования F. Chebib и соавт., нефрэктомия не оказывает негативного воздействия на выживаемость пациента или трансплантата. Посттрансплантационная нефрэктомия возможна, если по показаниям она не ставит под угрозу отдаленный исход трансплантата и имеет меньше осложнений, чем предтрансплантационная нефрэктомия. Осложнения оказались менее распространены у тех, кто перенес посттрансплантационную нефрэктомия, – 26,6% против 48%. У тех пациентов, кому проведена предтрансплантационная нефрэктомия, и у остальных реципиентов выживаемость пациентов и трансплантатов аналогичная. В группе посттрансплантационной нефрэктомии операция отрицательно не повлияла на пациента или выживаемость трансплантата [35]. Исследование университетской клиники Шарите не обнаружило существенных различий между пациентами, перенесшими нативную нефрэктомия до или после трансплантации. Также установлено, что открытая нефрэктомия из люботомного или лапаротомного доступа представляет собой вариант управления низким риском у пациентов с АДПБП и посттрансплантационная нефрэктомия, вероятно, не связана с более высокой частотой осложнений, учитывая факт, что роль трансплантации и последующей иммуносупрессивной терапии не несет существенной разницы. Следовательно, время и показания к выполнению нативной нефрэктомии должны основываться не на дате трансплантации, а на тяжести симптомов [18]. Также в исследовании H. Neef и соавт. демонстрируется, что одновременная ипсилатеральная нефрэктомия во время ТП у данной категории пациентов может быть безопасно выполнена без ущерба для выживаемости реципиента и трансплантата, а также предотвращает возможные осложнения, связанные с кистами, возникающими после трансплантации. Учитывая высокий уровень удовлетворенности пациентов, такая процедура имеет преимущества.

В этом же исследовании из 78 пациентов с наличием контралатеральной почки во время трансплантации только у 26% проведена нефрэктомия оставшейся почки в среднем через 38 мес (5–153 мес). Причины для этого различные, включая подозрение на злокачественное новообразование и кровотечение [33]. Исследования A. Kramer и соавт. показывают, что у пациентов с АДПБП двусторонняя нефрэктомия и немедленная трансплантация могут быть выполнены с минимальной хирургической травмой.

Жизнеспособность трансплантата не нарушается, а качество жизни пациента, в свою очередь, значительно улучшается в результате этой процедуры. Зафиксированные осложнения развивались достаточно редко и хорошо переносились пациентами. Средняя продолжительность госпитализации для этой процедуры составила 7,2 дня. Выживаемость трансплантата составила 100%, и все пациенты отмечали облегчение симптомов [36].

В схожих публикациях M. Wagner демонстрируется, что селективная двусторонняя нефрэктомия при ТП от живого донора протекает без ущерба для результатов лечения пациента или трансплантата и приводит к сокращению общей продолжительности пребывания в стационаре [37]. Данные другого исследования также свидетельствуют об отсутствии более высокой травматичности или смертности при выполнении сопутствующей двусторонней нефрэктомии при ТП у пациентов с АДПБП. Двусторонняя нефрэктомия облегчает выраженность симптомов, предоставляя дополнительное пространство для размещения почечного трансплантата. По данным опроса, пациенты, перенесшие нефрэктомия и трансплантацию одновременно, более удовлетворены, в то время как те, кто не подвергся данной методике, очень хотели, чтобы им предоставилась такая возможность. Без трансплантации двусторонняя нефрэктомия вызвала наибольшее количество осложнений. Данные исследования показывают, что выполнение двусторонней нефрэктомии как дополнения к трансплантации следует проводить одновременно с ТП, не разделяя операцию на этапы [38]. В исследованиях M. Wagner и A. Kramer и соавт. также сообщалось о сопоставимой частоте осложнений и об успешных результатах ТП с помощью этого подхода, имеющего очевидные преимущества для пациента, включая однократную операцию, а если трансплантация является упреждающей, то отсутствует необходимость предтрансплантационного диализа [36, 37].

В дальнейших исследованиях в попытке уменьшения объема хирургической агрессии в результате открытой нефрэктомии применен лапароскопический метод для пациентов с АДПБП либо до, либо во время трансплантации [39, 40]. Доказано, что менее инвазивный лапароскопический подход для нативной нефрэктомии с одновременной ТП предлагает сопоставимую травматичность без компромисса с трансплантатом и удобство одной операции и одной послеоперационной реабилитации для пациента [39].

По данным отечественных исследований O.H. Резника и соавт., использование лапароскопических технологий значительно снижает травматичность, частоту послеоперационных осложнений и летальность среди пациентов с данной патологией. В ходе исследования наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода, которое проявлялось сокращением сроков стационарного лечения и способствовало ранней активизации пациентов. По результатам этого исследования средняя длительность открытых и лапароскопических оперативных вмешательств не отличалась значимо, а также явлений системной воспалительной реакции и сепсиса не наблюдалось при выполнении лапароскопической нефрэктомии в «холодный» период, без признаков инфицирования мочевыводящих путей. Также преимуществом лапароскопического доступа является практическое отсутствие осложнений, сопровождающих лапаротомный доступ, таких как эвентрация и парез кишечника. При данной методике объем травматизации брюшной стенки и воздействия на кишечник меньше, что, безусловно, влияет на более благоприятное течение послеоперационного периода, возможность ранней активизации пациентов (на 2–3-и сутки после операции) за счет менее выраженного болевого синдрома. Пациенты не нуждаются в ношении послеоперационного бандажа, если оперированы лапароскопически. Следует отметить возможность выполнения из лапаротомного

доступа одномоментной билатеральной нефрэктомии, что является плюсом этого доступа. Однако, как утверждают авторы исследования, риск тяжелых послеоперационных осложнений открытых вмешательств, таких как тяжелый парез кишечника и сепсис, несоизмеримо высок, что не всегда позволяет избежать летальных исходов. По мнению авторов исследования, будет разумнее поступиться объемом оперативного вмешательства с целью более благоприятного послеоперационного течения [41].

Исследование американских коллег демонстрирует, что билатеральная лапароскопическая мануал-ассистированная нефрэктомия – это надежный и безопасный вариант оперативного лечения для пациентов, которым требуется одномоментное удаление двух почек. Пациенты с АДПБП и в связи с этим увеличенным объемом почки более 3500 см³ подвержены повышенному риску открытой конверсии. В противовес поэтапной нефрэктомии, лапароскопическая нефрэктомия с применением ручной ассистенции позволяет проводить однократное введение общей анестезии и обеспечивает эффективное устранение симптомов у пациентов с АДПБП, связанных с тяжестью, болью и дискомфортом в брюшной полости [42]. В американской литературе приведено исследование, где проведено наблюдение 148 реципиентов почечного трансплантата. Исходно не выявлены различия в демографических данных. У 51 (34%) пациента проведена предварительная билатеральная нефрэктомия, а у 97 (66%) – только ТП. Время холодовой ишемии у реципиентов 1-й группы более длительное, им потребовались большее количество переливаний крови и более длительное стационарное лечение, в том числе и продолжительное интенсивное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на это, за первый год наблюдения в обеих группах функция почек оказалась схожей, без разницы в отсроченной функции трансплантата, повторной госпитализации или тяжелых осложнениях в течение 3 мес после операции. В результате исследования авторы пришли к заключению, что лапароскопическая билатеральная нефрэктомия в дополнение к ТП возможна и безопасна, учитывая сопоставимые результаты для пациентов после трансплантации и аллотрансплантата, несмотря на то, что таким пациентам требуются более продолжительная и интенсивная терапия и длительное первоначальное пребывание в больнице [43].

Заключение

АДПБП – распространенное заболевание почек, поражающее все расовые группы во всем мире, занимающее одно из лидирующих мест в структуре урологических заболеваний и вносящее весомый вклад в структуру всех причин, приводящих к тХПН, инвалидизируя пациентов данной группы и, следовательно, приводящее к неизбежности ЗПТ.

Трансплантация почки заслуженно стала высокоэффективным клиническим способом замещения утраченной функции почек, наилучшим образом обеспечивая социальную и медицинскую реабилитацию, а также высокое качество жизни пациентов данной группы. Результаты ТП реципиентам с АДПБП не хуже, чем в случаях других причин тХПН. АДПБП вполне можно считать независимым фактором развития сахарного диабета после ТП.

Методика нефрэктомии у пациентов, страдающих АДПБП, эволюционирует, и предпочтение по праву отдается малоинвазивным методам оперативного лечения. Использование лапароскопического доступа расширяет возможности планового выполнения нефрэктомии в ходе лечения и подготовки к ТП пациентов с АДПБП, способствуя ранней активизации, снижению вероятности послеоперационных осложнений и, следовательно, сокращению необходимости стационарного этапа лечения.

Учитывая и без того сниженные ресурсы организма данных пациентов, следует внимательно избирать объем

и метод оперативного лечения, принимая во внимание безопасность, эффективность и минимизацию рисков. На данный момент нет однозначного мнения и критериев для проведения билатеральной нефрэктомии, выполнение нефрэктомии до, после или во время ТП. Хотя в литературе приведены исследования, демонстрирующие отсутствие различия результатов выживаемости пациентов и трансплантата в том числе первичной функции, все же посттрансплантационная нефрэктомия пациентов с АДПБП имеет меньше осложнений, чем предтрансплантационная нефрэктомия. Несмотря на то, что билатеральная нефрэктомия избавляет пациентов от болевого синдрома и гипертензии, а также устраняет повышенный риск развития рака в урогенитальном тракте, все же исключает нативные почки из участия в регуляции гомеостаза, в том числе выработки эритропоэтина. Исходя из того, что число пациентов с данной патологией увеличивается, необходимы поиск и введение четких критериев для наилучшего оказания помощи, принимая во внимание высокую вероятность развития инфекционных осложнений, гематурии, отсутствие или наличие диуреза, артериальной гипертензии.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Янковой А.Г. Трансплантация почки у больных с урологическими заболеваниями: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005 [Iankovoi AG. Transplantatsiia pochki u bol'nykh s urologicheskimi zabolevaniyami: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian)].
2. Banaga ASI, Mohammed EB, Siddig RM, et al. Causes of end stage renal failure among haemodialysis patients in Khartoum State/Sudan. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):1-7.
3. Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):1108-14.
4. Sarmento LR, Fernandes PFCBC, Pontes MX, et al. Prevalence of clinically validated primary causes of end-stage renal disease (ESRD) in a State Capital in Northeastern Brazil. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):130-5. DOI:10.1590/2175-8239-jbn-3781
5. Sedman A, Bell P, Manco-Johnson M, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. *Kidney Int*. 1987;31(4):1000-5.
6. Mitcheson H, Williams G, Castro JE. Clinical aspects of polycystic disease of the kidneys. *Br Med J*. 1977;1(6070):1196-9.
7. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, et al. Prognosis of adult onset polycystic kidney disease re-evaluated. *Kidney Int*. 1984;26(2):190-3.
8. Harris PC. 2008 Homer W. Smith Award: insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1188-98.
9. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2001;60(5):1631-44.
10. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *New Engl J Med*. 2006;354(20):2122-30.

11. Максимова В.Н., Прозорова В.С., Стяжкина С.Н. Трансплантация почки как метод выбора при лечении терминальной стадии хронической почечной недостаточности (обзор литературы). *Colloquium-journal*. 2019(8-3):22-3 [Maksimova VN, Prozorova VS, Stazhkina SN. Transplantation of the kidney as a method of choice in the treatment of a terminal stage of chronic kidney insufficiency (literature review). *Colloquium-journal*. 2019(8-3):22-3 (in Russian)].
12. Андрусев А.М., Томлина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021;23(3):255-329 [Andrusev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end stage kidney disease in Russian Federation, 2015–2019. Russian national kidney replacement therapy registry report of Russian public organization of nephrologists "Russian dialysis society". *Nefrologia i dializ*. 2021;23(3):255-329 (in Russian)].
13. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:357-63.
14. Grassmann S, Apelt J, Ligneau X, et al. Search for histamine H(3) receptor ligands with combined inhibitory potency at histamine N-methyltransferase: omega-piperidinoalkamine derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2004;337(10):533-45.
15. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011;2:6-20 [Gautier SV, Moysyuk YG, Khomyakov SM, Ibragimova O.S. Progress in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. 3rd report of national registry. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2011;13(2):6-20 (in Russian)].
16. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int*. 2011;24(6):582-7. DOI:10.1111/j.1432-2277.2011.01237.x; PMID: 21352383
17. Roozbeh J, Razmkon AR, Jalaian H, et al. Outcome of kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease: A single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(1):72.
18. Maxeiner A, Bichmann A, Oberländer N, et al. Native nephrectomy before and after renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Med*. 2019;8(10):1622.
19. Gonçalves S, Guerra J, Santana A, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease and kidney transplantation: experience of a single center. *Transplant Proc*. 2009;41(3):887-90.
20. Bhutani G, Astor BC, Mandelbrot DA, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Kidney Transplant Recipients with Polycystic Kidney Disease. *Kidney360*. 2021;2(2):312.
21. Argyrou C, Moris D, Vemadakis S. Tailoring the 'perfect fit' for renal transplant recipients with end-stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy. *In vivo*. 2017;31(3):307-12.
22. Дайнеко В.С., Ананьев А.Н., Невирович Е.С., и др. Результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(2):39-48 [Daineko VS, Ananiev AN, Nevirovich ES, et al. Results of kidney transplantation in patients with end-stage renal failure caused by autosomal dominant polycystic kidney disease. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(2):39-48 (in Russian)].
23. Fuller TF, Brennan TV, Feng S, et al. End stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy relative to kidney transplantation. *J Urol*. 2005;174(6):2284-8.
24. Chapman AB. Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease: insights from the CRISP and HALT-PKD studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1197-204.
25. Bennett AH, Stewart W, Lazarus JM. Bilateral nephrectomy in patients with polycystic renal disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;137(5):819-20.
26. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peters TG, et al. Transplantation for polycystic kidney disease. *Transplantation*. 1983;36(1):54-9.
27. European Renal Best Practice (ERBP) Transplantation guideline development group et al. Guideline. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(suppl_2):ii1-71.
28. Oettinger CW, Merrill R, Blanton T, Briggs W. Reduced calcium absorption after nephrectomy in uremic patients. *N Engl J Med*. 1974;291(9):458-60. DOI:10.1056/NEJM197408292910906
29. Hadimeri H, Norden G, Friman S, Nyberg G. Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(7):1431-6.
30. Brazda E, Ofner D, Riedmann B, et al. The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Ann Transplant*. 1996;1(2):15-8.
31. Calman KC, Bell PR, Briggs JD, et al. Bilateral nephrectomy prior to renal transplantation. *Br J Surg*. 1976;63(7):512-6.
32. Sulikowski T, Tejchman K, Zietek Z, et al. Experience with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients before and after renal transplantation: a 7-year observation. *Transplant Proc*. 2009;41(1):177-80.
33. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D, et al. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):466-71.
34. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(1):1-34.
35. Chebib FT, Prieto M, Jung Y, et al. Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Transplant Direct*. 2015;1(10).
36. Kramer A, Sausville J, Haririan A, et al. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience. *J Urol*. 2009;181(2):724-8.
37. Wagner MD, Prather JC, Barry JM. Selective, concurrent bilateral nephrectomies at renal transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*. 2007;177(6):2250-4.
38. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*. 2000;164(3):661-4.
39. Martin AD, Mekeel KL, Castle EP, et al. Laparoscopic bilateral native nephrectomies with simultaneous kidney transplantation. *BJU Int*. 2012;110(11c):E1003-7.
40. Kanaan N, Devuyt O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):455-65.
41. Резник О.Н., Ананьев А.Н., Невирович Е.С., и др. Лапароскопическая нефрэктомия у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(3):50-6 [Reznik ON, Ananiev AN, Nevirovich ES, et al. Laparoscopic nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(3):50-6 (in Russian)].
42. Lipke MC, Bargman V, Milgrom M, Sundaram CP. Limitations of laparoscopy for bilateral nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol*. 2007;177(2):627-31.
43. Abrol N, Bentall A, Torres VE, Prieto M. Simultaneous bilateral laparoscopic nephrectomy with kidney transplantation in patients with ESRD due to ADPKD: A single-center experience. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1513-24.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Первичный энурез у взрослых: патогенез, клиническое течение и современные подходы к лечению

И.В. Кузьмин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзорной статье приведены современные данные относительно эпидемиологии, классификации, патогенеза, факторов риска, диагностики, а также особенностей клинического течения первичного энуреза у взрослых. Подробно описаны основные методы лечения больных первичным энурезом. Показано, что при лечении данной категории больных ведущее значение придается применению синтетического аналога антидиуретического гормона десмопрессина. Представлен подробный анализ фармакологических свойств и клинического использования десмопрессина у больных первичным энурезом. Показаны преимущества назначения сублингвальной формы десмопрессина, обеспечивающей высокую эффективность и хорошую переносимость терапии.

Ключевые слова: первичный энурез, десмопрессин, антидиуретический гормон, ночное недержание мочи

Для цитирования: Кузьмин И.В. Первичный энурез у взрослых: патогенез, клиническое течение и современные подходы к лечению. Consilium Medicum. 2022;24(10):753–758. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201947

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Primary enuresis in adults: pathogenesis, clinical course and modern approaches to treatment: A review

Igor V. Kuzmin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The review article presents current data on the epidemiology, classification, pathogenesis, risk factors, diagnosis, and features of the clinical course of primary enuresis in adults. The main methods of treatment of patients with primary enuresis are described in detail. It has been shown that in the treatment of this category of patients, the leading role is given to the use of a synthetic analogue of the antidiuretic hormone desmopressin. A detailed analysis of the pharmacological properties and clinical use of desmopressin in patients with primary enuresis is presented. The advantages of prescribing a sublingual form of desmopressin, which ensures its high efficiency and good tolerability of therapy.

Keywords: primary enuresis, desmopressin, antidiuretic hormone, bedwetting

For citation: Kuzmin IV. Primary enuresis in adults: pathogenesis, clinical course and modern approaches to treatment: A review. Consilium Medicum. 2022;24(10):753–758. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201947

Введение

Термином «энурез», или «ночной энурез», обозначают непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна [1]. Данный диагноз устанавливают пациентам в возрасте старше 5 лет, поскольку у детей более младшего возраста ночное недержание мочи считается физиологическим [2, 3]. В педиатрической практике энурез является одной из наиболее значимых проблем, которой посвящены многочисленные исследования и сотни научных работ. В то же время публикаций относительно энуреза у взрослых значительно меньше, хотя многие вопросы его патогенеза, клинического течения и лечения остаются неясными.

Эпидемиология

Распространенность энуреза в общей популяции 5-летних детей составляет 15–20% и снижается примерно на 15% в год даже в отсутствие специального лечения [4–7]. Частота энуреза у взрослых существенно ниже. Первое исследование, посвященное данному вопросу, проведено в 1943 г. Было установлено, что распространенность энуреза у мужчин в возрасте от 17 до 27 лет составляет 1,2% [8].

Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что частота энуреза среди подростков и взрослых находится в диапазоне от 0,2 до 6%. Такой широкий разброс значений связан с отсутствием в определении энуреза количественных характеристик, поскольку под энурезом понимают любое непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна независимо от его частоты. Так, в исследовании R. Hirasing и соавт. (1997 г.) приняли участие 11 406 взрослых в возрасте 18–64 лет, а распространенность энуреза составила 0,5% [9]. Авторы приняли в качестве диагностического критерия частоту ночных недержаний 1 раз в мес и более. В другом исследовании частота энуреза среди взрослых составила уже 6%, при этом авторы считали критерием наличия энуреза хотя бы единственный эпизод ночного недержания, зарегистрированный после 18-летнего возраста [5].

В настоящее время большинство исследователей диагностическим критерием энуреза считают наличие 1 эпизода ночного недержания мочи или более в течение 6 мес, а распространенность энуреза в общей популяции взрослых оценивают в 2–3% [2, 6, 10]. При этом в отдельных группах

Информация об авторе / Information about the author

✉ Кузьмин Игорь Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: kuzminigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7724-7832; SPIN-код: 2684-4070; Scopus ID: 56878681300

✉ Igor V. Kuzmin – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: kuzminigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7724-7832; SPIN code: 2684-4070; Scopus ID: 56878681300

населения частота энуреза достигает весьма высоких значений. Так, среди женщин с нарушениями мочеиспускания распространенность энуреза составляет 23% [11], у пожилых больных, требующих ухода, – 39% [12], а у пациентов с синдромом Дауна – 17,2% [13].

Классификация

Существуют две основные классификации энуреза у взрослых – хронологическая и клиническая. Согласно первой выделяют первичный и вторичный энурез (рис. 1).

Первичный энурез наблюдается с самого детства или, присутствуя в детстве, рецидивирует во взрослом возрасте. Вторичный энурез развивается у взрослых. Первичный энурез разделяют на персистирующий (энурез наблюдается в течение всей жизни пациента, с самого детства, без «сухого периода» продолжительностью более 6 мес) и рецидивный (энурез наблюдался в детском возрасте, однако затем прекратился на срок более 6 мес и снова рецидивировал). Оба типа первичного энуреза рассматривают как единую диагностическую категорию с назначением сходного лечения. Первичный энурез составляет большинство случаев данного заболевания у взрослых. Вторичный энурез чаще встречается у женщин, тогда как первичный – у мужчин [2].

Клиническая классификация подразделяет энурез на моносимптомный и немоносимптомный (рис. 2) [14, 15]. При моносимптомном энурезе ночное недержание мочи является единственным клиническим проявлением заболевания, а при немоносимптомном имеются и другие нарушения мочеиспускания, чаще всего учащение мочеиспускания, императивные позывы и ургентное недержание мочи в дневное время.

Патогенез первичного энуреза у взрослых

В норме объем мочевого пузыря взрослого человека в ночное время может достигать 300–400 мл без необходимости его опорожнения. Клубочковая фильтрация ночью обычно снижается на 30%, реабсорбция воды под влиянием вазопрессина, или антидиуретического гормона (АДГ), увеличивается, что сопровождается уменьшением продукции мочи. Когда объем мочевого пузыря становится свыше 300–400 мл, активируются центральные механизмы пробуждения, человек просыпается и опорожняет мочевой пузырь [11]. Помимо уменьшения выработки мочи в ночное время факторами, обеспечивающими удержание мочи в мочевом пузыре ночью, являются его нормальная растяжимость, сохранность сфинктерного механизма и способность к пробуждению при переполнении мочевого пузыря (рис. 3).

Таким образом, причинами энуреза у взрослых могут быть нарушения указанных выше механизмов поодиночке или в комбинации – снижение растяжимости мочевого пузыря с уменьшением его функциональной емкости, нарушение замыкательной функции сфинктера, увеличение ночного диуреза и повышение порога пробуждения [16].

Преобладающей формой энуреза у взрослых является первичный персистирующий энурез. Патогенетические механизмы его развития сходны с таковыми энуреза у детей и предполагают в первую очередь нарушение суточного ритма выработки АДГ [17]. Данный гормон синтезируется в виде пептида (прогормона) в нейронах гипоталамуса, преобразуется в свою активную форму, попадает в заднюю долю гипофиза, где высвобождается в циркулирующую кровь. Эндогенный АДГ выполняет две основные функции: способствует сокращению гладких мышц сосудов и стимулирует реабсорбцию воды в мозговом веществе почек. Эти функции опосредованы специфическими рецепторами к АДГ, обозначаемыми V1 и V2. Последний рецептор наиболее важен для обеспечения антидиуретического действия гормона. Врожденное или приобретенное нарушение продукции АДГ приводит к центральному несахарному диабету, а генетические дефекты гена, кодирующего рецептор V2, яв-

Рис. 1. Хронологическая классификация энуреза у взрослых.

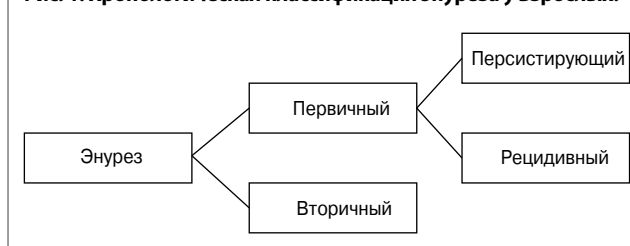


Рис. 2. Клиническая классификация энуреза у взрослых.

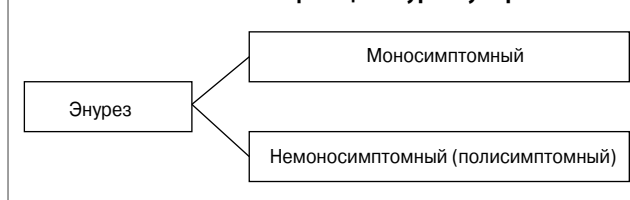
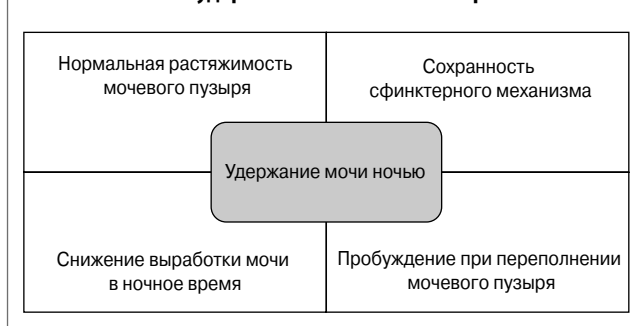


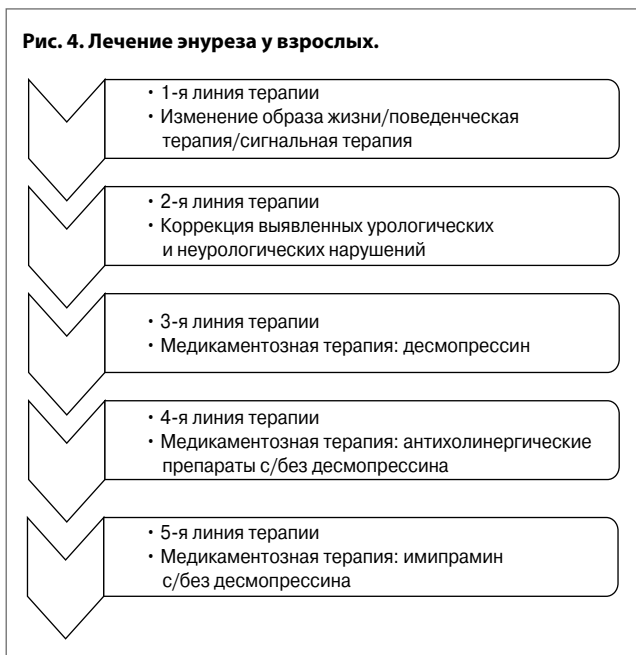
Рис. 3. Механизм удержания мочи в ночное время.



ляются причиной нефрогенного несахарного диабета [18]. Физиологическая роль АДГ заключается в обеспечении реабсорбции воды в собирательной системе почек. Отмечаются суточные колебания выработки АДГ – ночью его секретируется больше, что приводит к образованию в это время суток меньших объемов более концентрированной мочи [19]. Нарушение суточного ритма выработки АДГ и снижение его продукции ночью сопровождается увеличением ночного диуреза (ночной полиурии). Согласно определению International Continence Society (ICS) ночную полиурию диагностируют при величине ночного диуреза более 20% общего суточного диуреза у пациентов молодого и среднего возраста и более 33% у пожилых больных [20]. В случае если ночная продукция мочи превышает функциональную емкость мочевого пузыря, может произойти непроизвольное мочеиспускание. Выявлены определенные гендерные различия в причинах первичного энуреза и noctурии: ночная полиурия преобладает у мужчин, тогда как у женщин на первый план выходит снижение функциональной емкости мочевого пузыря в ночное время [21].

На развитие вторичного энуреза у взрослых оказывает влияние множество факторов, редко встречающихся у детей. Эти факторы можно разделить на урологические и неврологические. К первым относятся нейрогенная и идиопатическая детрузорная гиперактивность, хроническая инфекция нижних мочевыводящих путей, инфравезикальная обструкция или, наоборот, уретральная недостаточность [2, 11, 14, 15, 22]. Важное значение имеют также возрастные функциональные изменения нижних мочевых путей у пожилых пациентов, что объясняет большую частоту энуреза у пациентов старшей возрастной группы [2, 23–25].

К неврологическим факторам риска развития вторичного энуреза у взрослых относят неврологические заболевания, несахарный диабет, диабетическую нейропатию, синдром обструктивного апноэ сна, артериальную гипер-

Рис. 4. Лечение энуреза у взрослых.

тензию, метаболический синдром, снижение физической активности, а также курение и хронические интоксикации [11, 14, 22, 26]. Интересно, что наличие энуреза в детстве не повышает риск возникновения вторичного энуреза, однако ассоциировано с более тяжелым клиническим течением гиперактивного мочевого пузыря у взрослых [27, 28].

Развитию энуреза способствует прием некоторых лекарственных препаратов. Так, бензодиазепиновые психоактивные вещества, антигистаминные препараты, а также алкоголь повышают порог пробуждения и снижают тонус уретрального сфинктера [16]. Антипсихотические препараты, такие как кветиапин и клозапин, наряду с седативным действием ухудшают способность мочевого пузыря к опорожнению [15]. Наконец, диуретики, используемые при застойной сердечной недостаточности и отеках нижних конечностей, также могут провоцировать ночное недержание мочи.

Клиническое течение первичного энуреза

Симптоматика первичного энуреза у взрослых значительно более тяжелая, чем у детей. Прежде всего это относится к частоте эпизодов ночного недержания мочи. Так, С. Yeung и соавт. (2004 г.) зарегистрировали не менее 3 эпизодов непроизвольного ночного мочеиспускания в неделю у 79% взрослых с первичным энурезом [6]. Ночное недержание мочи у взрослых часто сочетается с другими расстройствами мочеиспускания, прежде всего императивными позывами и ургентным недержанием мочи [10]. Однако даже отсутствие жалоб на расстройства мочеиспускания в дневное время не обязательно свидетельствует о нормальном функциональном состоянии мочевого пузыря. У пациентов с первичным энурезом при уродинамическом исследовании часто выявляют гиперактивность детрузора, инфравезикальную обструкцию и снижение максимальной емкости мочевого пузыря [29]. Необходимо также отметить, что у больных первичным энурезом моносимптомная клиническая форма заболевания встречается чаще, чем при вторичном энурезе, обычно сопровождающемся другими нарушениями мочеиспускания [2]. Вторичный энурез, при котором отсутствует дневное недержание мочи, встречается крайне редко и наблюдается только у 0,02% взрослых [30].

Наличие энуреза крайне негативно влияет на качество жизни больных, затрагивая практически все ее аспекты – социальные, семейные, профессиональные [6, 31]. У больных снижается самооценка, развиваются тревожные и депрессивные расстройства, что зачастую требует специализированной помощи [10].

Необходимо проводить комплексное урологическое обследование пациентов с энурезом, позволяющее выявить лежащие в его основе заболевания. Диагностические мероприятия включают тщательный сбор анамнеза заболевания, оценку жалоб с использованием, в том числе, дневников мочеиспускания, физикальное обследование с оценкой тазовых рефлексов, лабораторные исследования крови и мочи, оценку функции почек, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование верхних и нижних мочевых путей с измерением объема остаточной мочи, цистометрию [2, 14, 15, 29]. Зачастую обследование пациентов с энурезом требует междисциплинарного подхода.

Лечение

Лечение энуреза у взрослых зависит от формы заболевания (первичный или вторичный, моно- или немоносимптомный), пола, возраста больных и наличия сопутствующих заболеваний. При вторичном энурезе необходимо устранить причины, вызывающие ночное недержание мочи. Поскольку часто патогенез энуреза многофакторный, в ряде случаев целесообразно привлекать к лечению смежных специалистов – нефрологов, эндокринологов, терапевтов, гинекологов. У взрослых энурез труднее поддается лечению, чем у детей, и практически никогда не прекращается спонтанно.

Схематично лечение взрослых пациентов с энурезом можно представить в виде нескольких последовательных этапов (рис. 4).

К 1-й линии терапии относят изменение образа жизни, поведенческую и сигнальную терапию. Эти мероприятия рекомендуют проводить всем больным энурезом, независимо от его формы.

Изменение образа жизни включает прекращение приема лекарственных средств, которые повышают порог пробуждения, уменьшают замыкательную способность уретрального сфинктера и обладают диуретическим действием. У ряда больных полная отмена указанных препаратов невозможна из-за наличия сопутствующих заболеваний. В таких случаях следует в координации со смежными специалистами уменьшить, насколько это возможно, дозы лекарственных препаратов или найти им замену. Пациент должен полностью отказаться от кофеинсодержащих продуктов и алкоголя [32]. Важное значение имеют также отказ от курения, снижение массы тела, повышение физических нагрузок. Достаточно эффективным может быть ограничение потребления жидкости за 1–2 ч до сна [33]. При этом необходимо соблюдать особую осторожность при лечении пожилых пациентов, чтобы не вызвать обезвоживание и нарушение электролитного баланса. Снижение приема жидкости перед сном необходимо компенсировать повышением ее потребления утром и днем.

К поведенческой терапии относят мочеиспускание через заранее установленные интервалы времени, у пожилых пациентов и больных с нарушением когнитивной функции реализующееся посредством мочеиспусканий по напоминанию, а также сигнальную, или аларм, терапию [15, 34]. Последняя заключается в прерывании ночного сна при появлении недержания мочи, что способствует формированию или восстановлению нормального стереотипа ночного мочеиспускания с пробуждением при наполнении мочевого пузыря. Необходимо отметить, что сигнальная терапия у взрослых менее эффективна и сопровождается более частым отказом от лечения, чем у детей [34].

Вторая линия терапии направлена на устранение выявленных патологических процессов, лежащих в основе развития энуреза у конкретного больного. Проводится лечение как урологических (гиперактивный мочевой пузырь, инфравезикальная обструкция, уретральная недостаточность), так и различных неврологических заболеваний (сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания почек, сахарный и несахарный диабет). Лечебные мероприятия

2-й линии проводятся главным образом у пациентов с вторичной формой энуреза.

К 3-й линии терапии относится использование десмопрессина – синтетического аналога АДГ, обладающего антидиуретическим эффектом за счет усиления реабсорбции воды в почках [19]. Десмопрессин является селективным агонистом вазопрессиновых рецепторов V2, сохраняющим антидиуретические свойства вазопрессина при практически полном отсутствии вазопрессорной активности. Для больных первичной формой энуреза применение десмопрессина фактически является 1-й линией фармакотерапии, причем прием десмопрессина рекомендуют как при наличии ночной полиурии, так и без нее [15, 35]. У больных первичным энурезом эффективность десмопрессина зависит от дозы препарата и составляет, по разным оценкам, от 50 до 75% [19, 35, 36]. Эффективность лечения выше у пациентов, у которых ночной диурез превышает функциональную емкость мочевого пузыря [37]. При эффективности приема десмопрессина необходимо информировать пациентов о важности длительного приема препарата и высоком риске (до 75%) рецидивирования заболевания после прекращения лечения [35, 37]. Кроме того, важно учитывать риск развития побочных эффектов десмопрессина, основными из которых являются гипонатриемия и задержка жидкости в организме, особенно у пациентов старше 65 лет [19]. Для снижения риска развития осложнений рекомендуют начинать лечение с минимальной суточной дозы 0,1 мг, которую затем можно последовательно увеличивать до 0,2 и 0,4 мг в сутки [19, 35]. В процессе лечения необходимо также контролировать уровень натрия в сыворотке крови. Для своевременного выявления гипонатриемии G. Lose и соавт. (2004 г.) рекомендуют у больных из группы риска определять уровень электролитов в сыворотке крови исходно, затем через 3 дня после начала терапии десмопрессином, через 1 нед и в последующем через регулярные промежутки времени каждые 1–3 мес [19].

Антихолинергическую терапию рассматривают в качестве 4-й линии лечения первичного энуреза. М-холиноблокаторы обычно назначают в комбинации с десмопрессином, причем как у взрослых, так и у детей [38]. Назначение антихолинергической терапии наиболее эффективно при лечении немоносимптомного первичного энуреза, когда наряду с ночным недержанием мочи у пациентов присутствует симптоматика гиперактивного мочевого пузыря [39]. Назначение антихолинергических препаратов часто сопровождается развитием побочных эффектов, самыми частыми из которых являются сухость во рту и запоры [40]. При лечении пожилых пациентов важно учитывать возможное действие антихолинергических препаратов на когнитивную функцию. Таким пациентам необходимо назначать М-холиноблокаторы с минимальной способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер, что снижает риск развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и обеспечивает высокий профиль безопасности в отношении когнитивных нарушений [41, 42].

При недостаточной эффективности предшествующей фармакотерапии первичного энуреза возможно назначение трициклического антидепрессанта имипрамина в дозе 25–50 мг в сутки. Препарат можно применять как в виде монотерапии, так в комбинации с десмопрессином [14]. Лечебное действие имипрамина связано как с периферическим антихолинергическим, так и центральным антидиуретическим и серотонинергическим эффектами. Назначение данного препарата рассматривают как 5-ю линию терапии первичного энуреза у взрослых. При использовании имипрамина необходимо учитывать риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также повышенную антихолинергическую нагрузку, что особенно важно у пожилых больных [35].

Таким образом, в фармакотерапии первичного энуреза у взрослых ведущая роль принадлежит десмопрессиноу, явля-

ющемся аналогом эндогенного АДГ. Важным преимуществом десмопрессина является его выраженное и продолжительное антидиуретическое действие при отсутствии вазопрессорного эффекта. В урологии помимо первичного энуреза препараты десмопрессина широко и с успехом используются для лечения ноктурии у взрослых [43].

В настоящее время в США и большинстве стран Европы одобрены две лекарственных формы десмопрессина для лечения больных энурезом – таблетки для обычного перорального применения и таблетки, диспергируемые в ротовой полости (orally disintegrating tablets – ODT), произведенные по технологии F-MELT [44]. Установлено, что эти две формы являются клинически биоэквивалентными в дозах 200/400 мкг для обычных таблеток и 120/240 мкг для таблеток ODT и обладают сходным антидиуретическим эффектом у больных первичным энурезом [45]. Ранее для лечения энуреза использовали также интраназальную форму десмопрессина, однако из-за трудности регулирования дозы с высоким риском ее превышения и развития побочных эффектов решением Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) лечение первичного энуреза было исключено из показаний для интраназальной формы десмопрессина.

В нескольких клинических исследованиях показано, что эффективность таблеток ODT 120/240 мкг при лечении больных энурезом не только не уступает по эффективности обычным таблеткам в биоэквивалентных дозах 200/400 мкг, но и по ряду показателей превосходит их [46–48]. Так, было отмечено, что у значительного числа больных при приеме ODT отмечались большая концентрационная способность почек и меньший объем диуреза [46]. Возможно, высокая биодоступность десмопрессина в форме ODT объясняется абсорбцией препарата в слизистой ротовой полости, что исключает его взаимодействие с содержимым желудочно-кишечного тракта [47, 48]. В исследовании K. Juul и соавт. (2013 г.) показано, что назначение десмопрессина в форме ODT оказывается эффективным даже в случаях безуспешности использования обычных таблеток десмопрессина [49].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено несколько лекарственных препаратов десмопрессина. При этом единственным отечественным десмопрессином, производящимся в двух формах – обычные пероральные таблетки и сублингвальные таблетки ODT, является Ноурем (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Каждая форма выпуска Ноурема содержит две дозировки – 0,1 и 0,2 мг для пероральных таблеток и 60 и 120 мкг для сублингвальных таблеток ODT. Сублингвальная форма Ноурема имеет большую биодоступность и более длительный антидиуретический эффект благодаря уникальной системе вспомогательных компонентов F-MELT (тип C). Основными преимуществами сублингвальной формы Ноурема являются быстрое всасывание, отсутствие необходимости запивать водой, стабильная фармакокинетика, поскольку отсутствует пресистемная элиминация, высокая биодоступность (на 60% выше, чем биодоступность стандартной пероральной формы) и продолжительный антидиуретический эффект. Фармакокинетические характеристики сублингвальной формы десмопрессина позволяют использовать меньшие дозы по сравнению с его пероральной таблетированной формой, что уменьшает риск развития гипонатриемии. Однако у ряда пациентов, например с воспалительными заболеваниями полости рта или нарушениями когнитивной функции, предпочтительной является таблетированная пероральная форма препарата. Наличие двух форм выпуска Ноурема в разных дозировках позволяет обеспечить выбор наиболее подходящей стратегии лечения каждого пациента. Такой персонализированный подход способствует повышению эффективности и безопасности лечения больных.

Важной характеристикой дженериковых лекарственных препаратов является их соответствие оригинальным лекарственным средствам. Проведенные исследования фармакокинетики стандартных и сублингвальных таблеток Ноурема свидетельствуют о его полной биоэквивалентности референтному препарату [50, 51]. Необходимо отметить еще одно немаловажное преимущество Ноурема – на сегодняшний день он является наиболее доступным препаратом десмопрессина на отечественном фармацевтическом рынке. Фармакоэкономические преимущества Ноурема перед своими аналогами представляются особенно важными при лечении больных энурезом, которым требуются длительные курсы терапии.

Заключение

Лечение больных первичным энурезом должно проводиться с учетом особенностей каждого больного и включать как немедикаментозные, так и медикаментозные методы. Обязательным является комплексное обследование пациентов для выявления сопутствующих урологических и неврологических заболеваний. В фармакотерапии первичного энуреза важная роль принадлежит десмопрессину, который назначают как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. В этой связи появление на отечественном фармацевтическом рынке дженерического препарата Ноурем с доказанной биоэквивалентностью оригинальному лекарственному средству расширяет возможности лечения данной категории больных.

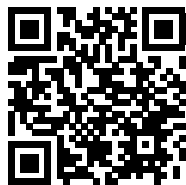
Литература/References

1. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006;176(1):314-24. DOI:10.1016/S0022-5347(06)00305-3
2. Sakamoto K, Blaivas JG. Adult onset nocturnal enuresis. *J Urol.* 2001;165(6Pt. 1):1914-7. DOI:10.1097/00005392-200106000-00017
3. Гусева Н.Б., Никитин С.С., Корсунский А.А., и др. Результаты многоцентрового исследования по диагностике немоносимптомного энуреза у детей в различных регионах РФ. *Педиатрия.* 2019;98(2):107-12 [Guseva NB, Nikitin SS, Korsunskiy AA, et al. Results of a multicenter study on the diagnosis of nonmonosymptomatic enuresis in children in various regions of the Russian Federation. *Pediatr.* 2019;98(2):107-12 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2019-98-2-107-112
4. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, et al. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36(5):354-62. DOI:10.1080/003655902320783863
5. Buckley BS, Lapitan MC. Prevalence of urinary and faecal incontinence and nocturnal enuresis and attitudes to treatment and help-seeking amongst a community-based representative sample of adults in the United Kingdom. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):568-73. DOI:10.1111/j.1742-1241.2008.01974.x
6. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, et al. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int.* 2004;93(3):341-5. DOI:10.1111/j.1464-410x.2003.04612.x
7. Никитин С.С., Гусева Н.Б., Колодяжная А.В., и др. Enuresis nocturna у детей и подростков: обзор современной литературы и перспективы лечения с использованием десмопрессина. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(3):265-27 [Nikitin SS, Guseva NB, Kolodyazhnaya AV, et al. Enuresis nocturna in children and adolescents: a review of contemporary literature and treatment perspectives using desmopressin. *Pediatr. n.a. GN. Speransky.* 2020;99(3):265-70 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-3-265-270
8. Levine A. Enuresis in the navy. *Am J Psychiatry.* 1943;100:320-5.
9. Hirsing RA, van Leerdam FJ, Bolk-Bennink L, Janknegt RA. Enuresis nocturna in adults. *Scand J Urol Nephrol.* 1997;31(6):533-6. DOI:10.3109/00365599709030657
10. Baek M, Park K, Lee HE, et al. Korean Children's Continence and Enuresis Society. A nationwide epidemiological study of nocturnal enuresis in Korean adolescents and adults: population based cross sectional study. *J Korean Med Sci.* 2013;28(7):1065-70. DOI:10.3346/jkms.2013.28.7.1065
11. Campbell P, Li W, Money-Taylor J, et al. Nocturnal enuresis: prevalence and associated LUTS in adult women attending a urogynecology clinic. *Int Urogynecol J.* 2017;28:315-20. DOI:10.1007/s00192-016-3099-0
12. Howlett M, Gibson W, Hunter KF, et al. Nocturnal enuresis in older people: Where is the evidence and what are the gaps? *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(4):401-6. DOI:10.1097/WON.0000000000000234
13. Niemczyk J, von Gontard A, Equit M, et al. Incontinence in persons with Down Syndrome. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36(6):1550-6. DOI:10.1002/nau.23146
14. Abeygunasekera AM, Goonesinghe SK. Nocturnal enuresis in adults. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2013;8(3):217-22. DOI:10.1007/s11884-013-0193-8
15. Hillary C, Chapple C. The evaluation and treatment of adult nocturnal enuresis. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2014;9(2):84-9. DOI:10.1007/s11884-014-0237-8

16. Akhavadegan H, Locke JA, Stothers L, Kavanagh A. A comprehensive review of adult enuresis. *Can Urol Assoc J.* 2018;13(8):282-7. DOI:10.5489/cuaaj.5485
17. Rittig S, Lassen Schaumburg H, Siggaard C, et al. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *J Urol.* 2008;179(6):2389-95. DOI:10.1016/j.juro.2008.01.171
18. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Центральная несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(26):38-48 [Biryukova YeV, Shinkin MV. Central Diabetes Insipidus: Etiopathogenesis, Approaches to Diagnosis and Treatment. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;17(26):38-48 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-26-38-48
19. Lose G, Mattiasson A, Walter S, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol.* 2004;172(3):1021-5. DOI:10.1097/01.ju.0000136203.76320.f6
20. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49. DOI:10.1016/S0090-4295(02)02243-4
21. Chung E. Desmopressin and nocturnal voiding dysfunction: clinical evidence and safety profile in the treatment of nocturia. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):291-8. DOI:10.1080/14656566.2018.1429406
22. Коо Р, McCool FD, Hale L, et al. Association of obstructive sleep apnea risk factors with nocturnal enuresis in postmenopausal women. *Menopause.* 2016;23(2):175-82. DOI:10.1097/GME.0000000000000517
23. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Тузиков И.А., Куликов С.В. Анатомо-физиологические и патофизиологические особенности нижних мочевых путей в гендерном и возрастном аспектах. *Урологические ведомости.* 2021;11(3):241-56 [Shormanov IS, Solovoyov AS, Tuzyikov IA, Kulikov SV. Anatomical, physiological and pathophysiological features of the lower urinary tract in gender and age aspects. *Urology reports (St-Petersburg).* 2021;11(3):241-56 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved70710
24. Шорманов И.С., Куликов С.В., Соловьев А.С. Особенности компенсаторно-адаптационных реакций сосудистого русла мочевого пузыря мужчин пожилого и старческого возраста в условиях гиперплазии предстательной железы. *Урологические ведомости.* 2022;12(2):127-35 [Shormanov IS, Kulikov SV, Solovoyov AS. Features of compensatory and adaptive reactions of the vascular bed of the bladder of elderly and senile men with prostatic hyperplasia. *Urology reports (St-Petersburg).* 2022;12(2):127-35 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved108475
25. Abeygunasekera AM, Jayasinghe RJ, Duminda MT, et al. Significance of recent onset nocturnal enuresis in adult men: a prospective study. *Ceylon Med J.* 2004;49(3):79-81. DOI:10.4038/cmj.v49i3.3244
26. Madhu CK, Hashim H, Enki D, Drake MJ. Risk factors and functional abnormalities associated with adult onset secondary nocturnal enuresis in women. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36(1):188-91. DOI:10.1002/nau.22912
27. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007 [Kuz'min IV. Patogenez, klinicheskoe techenie i lechenie giperaktivnosti mochevogo puzyrja: Dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2007 (in Russian)].
28. D'Ancona CAL, de Moraes Lopes MHB, Faleiros-Martins AC, et al. Childhood enuresis is a risk factor for bladder dysfunction in adult life? *NeuroUrol Urodyn.* 2012;31(5):634-6. DOI:10.1002/nau.21195
29. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, et al. Urodynamic findings in adults with primary nocturnal enuresis. *J Urol.* 2004;171(6Pt2):2595-8. DOI:10.1097/01.ju.0000112790.72612.0a
30. Katz EG, MacLachlan LS. Nocturnal Enuresis in the Adult. *Curr Urol Rep.* 2020;21(8):31. DOI:10.1007/s11934-020-00983-2
31. Lee D, Dillon BE, Lemack GE. Adult Onset Nocturnal Enuresis: Identifying Causes, Cofactors and Impact on Quality of Life. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018;10(3):292-6. DOI:10.1111/luts.12183
32. Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology.* 2019;133:24-33. DOI:10.1016/j.urology.2019.09.022
33. Sinha R, Raut S. Management of nocturnal enuresis – myths and facts. *World J Nephrol.* 2016;5(4):328-38. DOI:10.5527/wjn.v5.i4.32
34. Läckgren G, Hjälmås K, van Gool J, et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr.* 1999;88(6):679-90. DOI:10.1080/08035259950169396
35. Yucel S, Kutlu O, Kukul E, Baykara M. Impact of urodynamics in treatment of primary nocturnal enuresis persisting into adulthood. *Urology.* 2004;64(5):1020-5. DOI:10.1016/j.urology.2004.06.067
36. Vandersteen DR, Husmann DA. Treatment of primary nocturnal enuresis persisting into adulthood. *J Urol.* 1999;161(1):90-2. DOI:10.1016/S0022-5347(01)62073-1
37. Burgu B, Gokce MI, Gucuk A, Soygur T. Prospective evaluation of factors affecting the response and relapse rates to desmopressin therapy in male monosymptomatic enuretic adults. *Urology.* 2009;74(4):915-9. DOI:10.1016/j.urology.2009.05.033
38. Neveus T. Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1207-14. DOI:10.1007/s00467-011-1762-8
39. Кузьмин И.В., Кузьмина С.В. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: практические аспекты. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):273-9 [Kuzmin IV, Kuzmina SV. Anticholinergic therapy of an overactive bladder: clinical practice aspects. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(5):273-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-5-273-279
40. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П. Гиперактивный мочевой пузырь у сложного пациента: какой препарат выбрать? *Урология.* 2021;1:120-5 [Kulchavenya EV, Kholobin DP. Overactive bladder in a complicated patient: which drug to choose? *Urologija.* 2021;1:120-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.1.120-125
41. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фезотеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря: фармакологические основы и клинические результаты. *Урологические ведомости.* 2020;10(2):163-71 [Kuzmin IV, Al-Shukri SK. Fesoterodine for the treatment of overactive bladder: pharmacological bases and clinical results. *Urology reports (St-Petersburg).* 2020;10(2):163-71 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved102163-171
42. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н. Антихолинергическая терапия гиперактивного мочевого пузыря: геронтологические аспекты. *Клиническая геронтология.* 2021;27(11-12):21-34 [Kuzmin IV, Slesarevskaya MN. Anticholinergic bladder therapy: geriatric aspects. *Clin Gerontol.* 2021;27(11-12):21-34 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499202111-12021-034
43. Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD012059. DOI:10.1002/14651858.CD012059.pub2
44. F-MELT® – система вспомогательных веществ для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ODT). *Фармацевтическая отрасль.* 2015;6(53):68-9 [F-MELT® – sistema vspomogatel'nykh veshchestv dlia proizvodstva tabletok, dispergiruemyykh v rotovoi polosti (ODT). *Farmatsevticheskaja otrasl'.* 2015;6(53):68-9 (in Russian)].
45. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract.* 2007;61(9):1454-60. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01493.x
46. De Guchteneare A, Van Herzele C, Raes A, et al. Oral Lyophilisate Formulation of Desmopressin: Superior Pharmacodynamics Compared to Tablet Due to Low Food Interaction. *J Urol.* 2011;185(6):2308-13. DOI:10.1016/j.juro.2011.02.039
47. Østerberg O, Savic RM, Karlsson MO, et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as an oral lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(10):1204-11. DOI:10.1177/0091270006291838
48. Vande Walle JGJ, Bogaert GA, Mattsson S, et al. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2006;97(3):603-9. DOI:10.1111/j.1464-410X.2006.05999.x
49. Juul KV, Van Herzele C, De Bruyne P, et al. Desmopressin melt improves response and compliance compared with tablet in treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(9):1235-42. DOI:10.1007/s00431-013-1992-9
50. Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем®, таблетки подъязычные 240 мкг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия), и Минирин®, таблетки подъязычные 240 мкг («Ферринг АГ», Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/158-20.03.2017.html>. Ссылка активна на 01.11.2022 [Prospektivnoe otkrytoe randomizirovannoe perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Nourem®, tabletki pod'iazychnye 240 mkg (ZAO «Kanonfarma prodakshn», Rossiia) i Minirin®, tabletki pod'iazychnye 240 mkg («Ferring AG», Shveitsariia) u zdorovykh dobrovol'tsev posle odnokratnogo priema natoshchak Available at: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/158-20.03.2017.html>. Accessed: 01.11.2022 (in Russian)].
51. Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем® таблетки, 0,2 мг (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия), и Минирин® таблетки, 0,2 мг («Ферринг АБ», Швеция). Режим доступа: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/906-23.04.2012.html>. Ссылка активна на 01.11.2022 [Otkrytoe randomizirovannoe perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Nourem® tabletki, 0,2 mg (ZAO «Kanonfarma Prodakshn», Rossiia), i Minirin® tabletki, 0,2 mg («Ferring AB», Shveitsiia). Available at: <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/906-23.04.2012.html>. Accessed: 01.11.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности

П.А. Симонов^{✉1}, М.А. Фирсов^{1,2}, Д.А. Дунц², Е.А. Безруков^{2,3}, С.В. Ивлиев¹

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодняшний день является одной из серьезных и актуальных проблем в здравоохранении во всем мире. Терминальная стадия ХБП приводит к потере трудоспособности и резко снижает качество жизни, что обусловливается необходимостью непрерывного проведения заместительной почечной терапии. Причины ХБП различные и нередко вызваны урологической патологией.

Цель. Изучить группу больных с урологической патологией, которые получают гемодиализ. Оценить изменение структуры пациентов с урологическими заболеваниями, которые привели к терминальной стадии ХБП в Красноярском крае за 10 лет.

Материалы и методы. Проанализировано 587 историй болезней пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии в Красноярском крае на 2022 г. Большую часть из них составили пациенты с хроническим гломерулонефритом (38%) и урологическими заболеваниями (29%). Остальные причины, которые привели к гемодиализу, – это диабетическая нефропатия (12%), гипертоническая нефропатия (8%), смешанная нефропатия (5%). Системные заболевания с поражением почек, онкологические заболевания, отторжение почечного трансплантата, генетические заболевания – по 2%.

Результаты. На программном гемодиализе находятся 170 больных с урологическими заболеваниями. Средний возраст этой группы пациентов составил 56,2 года. Частота заболеваемости ХБП незначительно различается у мужчин (48%) и женщин (52%). Структура заболеваемости урологической патологией выглядит следующим образом: все пациенты так или иначе имели признаки хронического пиелонефрита. Из 170 человек только у 15% первичный хронический пиелонефрит стал основной причиной терминальной стадии ХБП. У остальных 81% пациентов выявлены признаки вторичного пиелонефрита. Пациенты с поликистозом почек составили 44%, больные мочекаменной болезнью – 13%, пациенты с аномалиями развития почек и мочевых путей – 7%, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, с аденомой простаты – по 5%, пациенты с признаками нейрогенного пузыря – 3% и 3% – пациенты со стриктурой мочеточника. Пациенты с онкологической патологией составили 4%.

Заключение. За последнюю декаду изменилась структура заболеваний пациентов, находящихся на гемодиализе. В связи с более доступной диагностической службой в регионе доля урологических патологий у пациентов увеличивается. При этом своевременное применение реконструктивных, малоинвазивных, нефросберегающих операций позволяет снизить риски прогрессирования ХБП. Тем не менее число пациентов с терминальной стадией неуклонно растет, что требует продолжения развития службы гемодиализа и других видов заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, урологическая патология

Для цитирования: Симонов П.А., Фирсов М.А., Дунц Д.А., Безруков Е.А., Ивлиев С.В. Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):759–762. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201927

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Актуальность

Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодняшний день является одной из серьезных и актуальных проблем в здравоохранении во всем мире. В 2017 г. во всем мире от ХБП умерли 1,2 млн человек. Глобальный уровень смертности от ХБП среди всех возрастов увеличился на 41,5% в период с 1990 по 2017 г., хотя существенных изменений в стандар-

тизированном по возрасту уровне смертности не произошло. Глобальная распространенность ХБП за данный период среди всех возрастов увеличилась на 29,3% [1].

В настоящее время от различных видов заболеваний почек страдают около 850 млн человек. У каждого 10-го взрослого во всем мире диагностируется ХБП. Ожидается, что к 2040 г. ХБП по распространенности займет

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Симонов Павел Андреевич – врач-уролог КГБУЗ ККБ. E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

Фирсов Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, хирург КГБУЗ ККБ, зав. каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: firisma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Дунц Дарья Александровна – студентка ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: dashaduntz@mail.ru

Безруков Евгений Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии, андрологии и сексологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: eabezrukov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2746-5962

Ивлиев Сергей Викторович – канд. мед. наук, врач-нефролог КГБУЗ ККБ. E-mail: sergivil@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0606-872X

[✉]Pavel A. Simonov – urologist, Regional Clinical Hospital. E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

Mikhail A. Firsov – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: firisma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Daria A. Dunc – Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: dashaduntz@mail.ru

Eugene A. Bezrukov – D. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: eabezrukov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2746-5962

Sergei V. Ivliev – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Hospital. E-mail: sergivil@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0606-872X

The role of urological pathology in the development of terminal renal failure

Pavel A. Simonov^{✉1}, Mikhail A. Firsov^{1,2}, Daria A. Dunc², Eugene A. Bezrukov^{2,3}, Sergei V. Ivliev¹

¹Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) is one of the most serious and pressing health problems worldwide today. The end stage of CKD leads to disability and dramatically reduces the quality of life, which is caused by the need for continuous renal replacement therapy. The causes of CKD are various and are often caused by urological pathology.

Materials and methods. Five hundred eighty seven case histories of patients with CKD on renal replacement therapy in the Krasnoyarsk Territory for 2022 were analyzed. Most of them were patients with chronic glomerulonephritis (38%) and urological diseases (29%). Other reasons that led to hemodialysis are diabetic nephropathy (12%), hypertensive nephropathy (8%), mixed nephropathy (5%). Systemic diseases with kidney damage, oncological diseases, rejection of a kidney transplant, genetic diseases – 2% each.

Results. One hundred and seventy patients with urological diseases are on program hemodialysis. The mean age of this group of patients was 56.2 years. The incidence of CKD varies slightly between men (48%) and women (52%). The structure of the incidence of urological pathology is as follows: all patients somehow had signs of chronic pyelonephritis. Of 170 people, only 15% had primary chronic pyelonephritis as the main cause of end-stage CKD. The remaining 81% of patients showed signs of secondary pyelonephritis. Patients with polycystic kidney disease accounted for 44%, patients with urolithiasis – 13%, patients with anomalies in the development of the kidneys and urinary tract – 7%, vesicoureteral reflux, with prostate adenoma – 5% patients with signs of a neurogenic bladder 3% and 3% – patients with ureteral structure. Patients with oncological pathology accounted for 4%.

Conclusion. Over the past decade, the structure of diseases of patients on hemodialysis has changed. Due to the more accessible diagnostic service in the region, the proportion of urological pathologies in patients is increasing. At the same time, the timely use of reconstructive, minimally invasive, nephron-sparing operations can reduce the risks of progression of CKD. However, the number of end-stage patients is steadily increasing, requiring continued development of the hemodialysis service and other forms of renal replacement therapy.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, urological pathology

For citation: Simonov PA, Firsov MA, Dunc DA, Bezrukov EA, Ivliev SV. The role of urological pathology in the development of terminal renal failure. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):759–762. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201927

5-е место в мире среди ведущих причин смерти [2]. Отмечаются определенные различия в распространенности ХБП в разных частях мира. По обобщенным результатам 19 популяционных исследований из 13 европейских стран скорректированная распространенность всех стадий ХБП составляет 3,31% [3], в Восточной Африке – 6,8% [4]. Распространенность всех стадий ХБП в Центральном Китае составляет 16,8% [5]. В Российской Федерации, по результатам московского исследования, распространенность всех стадий ХБП составила 4% общей популяции, из которых 4,8% – пациенты с ХБП С4–5 [6]. При этом отмечается необратимый и быстро прогрессирующий рост заболеваемости с переходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ХПН).

В большинстве случаев отсутствие своевременного обследования и бессимптомность течения способствуют поздней верификации терминальной стадии ХПН. В РФ значительная часть больных нефропатиями поступают в критическом состоянии на экстренный гемодиализ вследствие инкомплектности и несовершенства диагностики, затрудняющих адекватную фармакотерапию [7].

Терминальная стадия ХБП (тХБП) приводит к потере трудоспособности и резко снижает качество жизни, что обуславливается необходимостью непрерывного проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) – гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки [8].

ЗПТ стала очень затратным, но единственным жизнеспасающим способом лечения пациентов данной категории. ЗПТ во всем мире получают более 2,6 млн человек, при этом как минимум еще столько же пациентов нуждаются в ней, но не могут получить доступ из-за экономических и ресурсных ограничений [9].

По данным Российского диализного общества Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии, на 31.12.2019 в РФ темп прироста числа больных в 2019 г. по

отношению к 2018 г. составил 7,6%, а все виды ЗПТ суммарно получали 59 153 пациента [10].

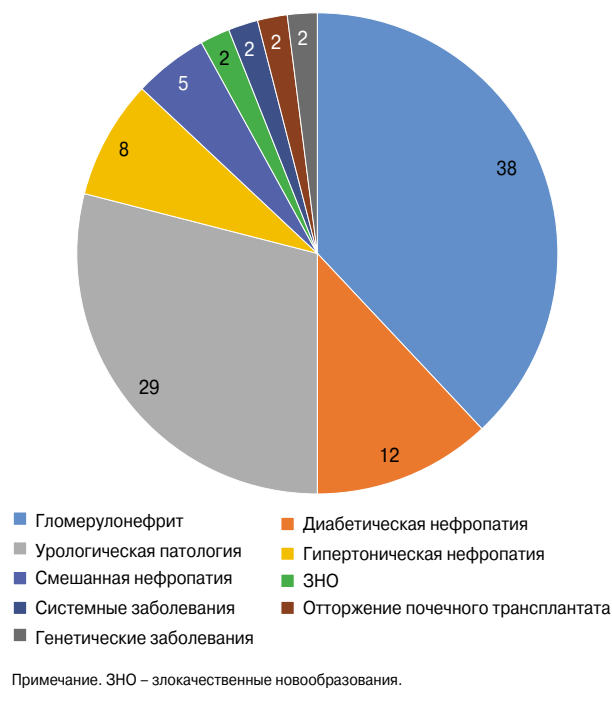
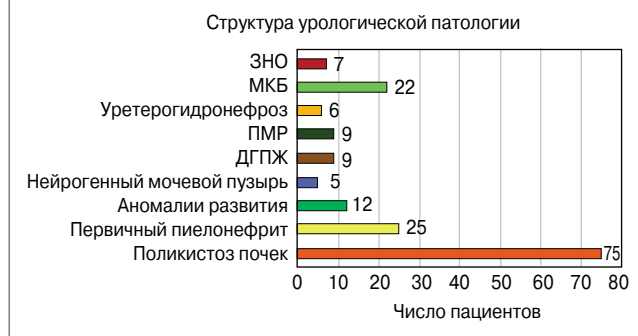
Основная причина ХБП варьирует, при этом артериальная гипертензия и диабет являются наиболее распространенными причинами во всем мире. По данным последнего регистра USRDS, в 2017 г. в США основными причинами развития ХБП С5 явились сахарный диабет (46,9% случаев), артериальная гипертензия (28,8%), гломерулонефрит (7,1%), аутосомно-доминантная болезнь почек (2,8%), при этом на другие причины в общем приходилось 14,4% [11].

В Красноярском крае ежегодно растет число пациентов с тХБП: так, если в 2003 г. лишь 86 пациентов получали программный гемодиализ, то в 2013 г. уже 478 пациентов нуждались в таком методе ЗПТ [12]. На 2022 г. число пациентов, нуждающихся в гемодиализе, достигает 664. На успешно функционирующем перитонеальном диализе в Красноярском крае в настоящий момент находится 21 человек.

Цель исследования – изучение группы больных с урологической патологией, которые получают гемодиализ. Оценить изменение структуры пациентов с урологическими заболеваниями, которые привели к тХБП в Красноярском крае за 10 лет.

Материалы и методы

Проанализировано 587 историй болезней пациентов с ХБП, находящихся на ЗПТ в Красноярском крае на 2022 г. (рис. 1). Большую часть из них составили пациенты с хроническим гломерулонефритом (38%) и урологическими заболеваниями (29%). Остальные причины, которые привели к гемодиализу, – это диабетическая нефропатия (12%), гипертоническая нефропатия (8%), смешанная нефропатия (5%). Системные заболевания с поражением почек, онкологические заболевания, отторжение почечного трансплантата, генетические заболевания – по 2%.

Рис. 1. Причины развития тХБП в Красноярском крае на 2022 г.**Рис. 2. Структура урологической патологии в Красноярском крае на 2022 г.**

Результаты

На программном гемодиализе находятся 170 больных с урологическими заболеваниями. Средний возраст этой группы пациентов составил 56,2 года. Частота заболеваемости ХБП незначительно различается у мужчин (48%) и женщин (52%).

Структура урологической патологии (рис. 2) выглядит следующим образом: все пациенты так или иначе имели признаки хронического пиелонефрита. Из 170 человек только у 15% (25 человек) первичный хронический пиелонефрит стал основной причиной тХБП. У остальных 81% пациентов (138 человек) выявлены признаки вторичного пиелонефрита. Пациенты с поликистозом почек составили 44% (75), больные мочекаменной болезнью (МКБ) – 13% (22), пациенты с аномалиями развития почек и мочевых путей – 7% (12), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) – по 5% (9), пациенты с признаками нейрогенного пузыря 3% (5) и 3% (6) – пациенты со стриктурой мочеточника. Пациенты с онкологической патологией составили 4% (7 человек).

В додиализном периоде прооперированы 83 (48,8%) пациента с урологической патологией: 35 (41,67%) – выполнена односторонняя нефрэктомия, 3 (3,57%) паци-

ентам – билатеральная нефрэктомия, односторонняя нефрэктомия – 6 (7,14%), билатеральная нефрэктомия – 2 (2,38%), цистостомия – 12 (14,29%), операции по поводу МКБ – 9 (10,71%), иссечение кист – 7 (8,33%), трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря – 3 (3,57%), цистэктомия с реконструкцией мочевого резервуара по Брикеру – 1 (1,19%), реимплантация мочеточников по Коэну – 1 (1,19%), трансуретральная резекция предстательной железы – 1 (1,19%), лапароскопическая нефруретерэктомия – 1 (1,19%), коллагенопластика устья мочеточника – 1 (1,19%), трансплантатэктомия – 2 (2,38%).

Основываясь на данных ранних исследований, безгепариновый диализ является методом выбора у больных с высоким риском кровотечения в раннем послеоперационном периоде [12]. Такой метод гемодиализа применен всем пациентам при любых оперативных вмешательствах, как открытых, так и малоинвазивных, там самым минимизируя вероятность кровотечения и формирования гематом.

Обсуждение

Структура пациентов с тХБП в Красноярском крае, находящихся на гемодиализе за последнее десятилетие, существенно изменилась. Резко увеличилось число пациентов с поликистозом почек (44% в 2021 г. в противовес 13,5% в 2013 г.). Это, вероятно, говорит об увеличении периода «выживаемости» у пациентов данной группы на фоне консервативного и оперативного лечения, а также самого качества и эффективности сеансов гемодиализа. Также отмечено снижение числа больных МКБ (13% в 2021 г., хотя в 2013 г. эта группа пациентов составляла 19,8%). Это, вероятно, связано с увеличением количества проводимых малоинвазивных, нефросберегающих эндоурологических операций. Резко уменьшилось число пациентов с онкоурологической патологией (4% в 2021 г. и 15,9% в 2013 г.), пациентов с аномалиями мочевыводящей системы (7% в 2021 г. в противовес 2013 г. – 17,9%) и пациентов с инфравезикальной обструкцией, в том числе ДГПЖ (5,3% в 2021 г. против 13,5% в 2013 г.), что также может свидетельствовать о большей распространенности эндоурологических, малоинвазивных и органосохраняющих операций, а также ранней выявляемости урологической патологии в регионе по сравнению с 2013 г. Только лишь распространенность первичного хронического пиелонефрита как основная причина тХБП практически не изменилась за данный период – 15% в 2021 г. и 13,9% в 2013 г., как и распространенность нейрогенных расстройств мочевого пузыря (3% в 2021 г. в противовес 2013 г. – 4%). Данный факт, вероятно, говорит о том, что, несмотря на освоение новых методик оперативного и консервативного лечения, а также расширение диагностических возможностей, все же есть патологии, которые неизбежно приводят к тХБП, повлиять на распространенность которых на данный момент не представляется возможным. Также стоит отметить, что безгепариновый диализ в раннем послеоперационном периоде по-прежнему является обоснованным у данной категории пациентов, до внедрения которого количество геморрагических осложнений было выше более чем в 3 раза.

Заключение

За последнюю декаду изменилась структура заболеваний пациентов, находящихся на гемодиализе. В связи с более доступной диагностической службой в регионе доля урологических патологий у пациентов увеличивается. При этом своевременное применение реконструктивных, малоинвазивных, нефросберегающих операций позволяет снизить риски прогрессирования ХБП.

Стоит отметить, что качество диализа улучшается, а следовательно, и улучшается качество жизни пациентов. Также и выживаемость пациентов с урологической патологией увеличивается. Тем не менее число пациентов с

тХБП неуклонно растет, что требует продолжения развития службы гемодиализа и других видов ЗПТ, в частности перитонеального диализа или трансплантации почки.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90.
3. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2135-47. DOI:10.1681/ASN.2015050542
4. Muiru AN, Charlebois ED, Balzer LB, et al. The epidemiology of chronic kidney disease (CKD) in rural East Africa: A population-based study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229649. DOI:10.1371/journal.pone.0229649
5. Duan JY, Duan GC, Wang CJ, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: a cross-sectional survey. *BMC Nephrol*. 2022;21(1):115. DOI:10.1186/s12882-020-01761-5
6. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. *Клиническая нефрология*. 2019;11(3):37-41 [Dudko Mlu, Kotenko ON, Shutov EV, Vasina NV. Epidemiologija khronicheskoi bolezni pochk sredi zhitelei goroda Moskvy. *Klinicheskaja nefrologija*. 2019;11(3):37-41 (in Russian)].
7. Николаев А.Ю. Диагностические ошибки и диализные осложнения – факторы неблагоприятного прогноза в 4–5-й стадиях хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2018;2:76-9 [Nikolaev Alu. Diagnosticheskie oshibki i dializnye oslozheniia-factory neblagopriatnogo prognoza v 4-5-i stadiakh khronicheskoi bolezni pochk. *Klinicheskaja nefrologija*. 2018;2:76-9 (in Russian)].
8. Котенко О.Н. Хроническая болезнь почек. Проблемы и решения. *Московская медицина*. 2018;1:21-3 [Kotenko ON. Chronic kidney disease: problems and solutions. *Moscow Medicine*. 2018;1:21-3 (in Russian)].
9. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
10. Андрусев А.М., Аникин И.В., Зиновьева Н.А., и др. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2109 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021;23(3):255-329 [Andrusev AM, Anikin IV, Zinov'eva NA, et al. Zamestitel'naia poचेchnaia terapiia khronicheskoi bolezni pochk 5 stadii v Rossiiskoi Federatsii 2015–2109 gg. Otchet po dannym Obshcherossiiskogo Registra zamestitel'noi poचेchnoi terapii Rossiiskogo dializnogo obshchestva. *Nefrologija i dializ*. 2021;23(3):255-329 (in Russian)].
11. USRDS, 2019. Annual Data Report. Electronic publication. Available at: <https://www.usrds.org/annual-data-report/current-adr/> Accessed: 25.09.2020.
12. Фирсов М.А., Капсаргин Ф.П., Лалетин Д.И., и др. Особенности течения послеоперационного периода урологических больных с терминальной почечной недостаточностью. *Уральский медицинский журнал*. 2016;1:35-8 [Firsov MA, Kapsargin FP, Laletin DI, et al. Osobennosti techeniia posleoperatsionnogo perioda urologicheskikh bol'nykh s terminal'noi poचेchnoi nedostatochnost'iu. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2016;1:35-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность артериальной гипертензии среди больных псориазом в клинической практике

О.А. Кузьмина[✉], О.Ю. Миронова, А.А. Лепехова, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время псориаз принято считать системным хроническим иммуноопосредованным воспалительным кожным заболеванием мультифакториальной природы, которое поражает от 2 до 3% населения по всему миру. Учитывая системный характер заболевания, высок уровень коморбидных заболеваний, особенно связанных с поражением сердечно-сосудистой системы. По результатам различных метаанализов доказано, что среди пациентов с псориазом высок риск развития артериальной гипертензии (АГ).

Цель. Оценить распространенность АГ среди пациентов с псориазом.

Материалы и методы. Вид проводимого исследования – открытое проспективное обсервационное клиническое исследование, куда включены 60 пациентов с диагнозом вульгарного псориаза различной степени тяжести и псориатическим артритом. Всем пациентам проведены клинико-лабораторные анализы, включающие уровень общего холестерина, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, расчет скорости клубочковой фильтрации. Также проводилась оценка индекса массы тела, уровня артериального давления по методу Короткова, тяжести заболевания с помощью определения площади и тяжести псориатических поражений (индекс PASI), дерматологического индекса качества жизни (DLQI), уровней госпитальной тревоги и депрессии согласно шкале HADS. Для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов от 40 до 69 лет использовалась шкала SCORE2, для пациентов от 70 до 89 лет – SCORE 2OP соответственно. Для пациентов младше 40 лет сердечно-сосудистый риск определялся как низкий. Все участники исследования обследованы на наличие АГ.

Результаты. Распространенность АГ составила 25% с преобладанием среди мужчин (15%). Распространенность АГ прямо пропорциональна тяжести течения псориаза (13% – у пациентов с псориазом тяжелого течения, 12% – с псориазом среднего течения, 2% – с псориазом легкого течения).

Заключение. Учитывая высокую распространенность АГ среди пациентов с псориазом, необходимо формирование мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов, включающего тщательную оценку сердечно-сосудистого риска в клинической практике.

Ключевые слова: псориаз, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая болезнь

Для цитирования: Кузьмина О.А., Миронова О.Ю., Лепехова А.А., Фомин В.В. Распространенность артериальной гипертензии среди больных псориазом в клинической практике. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):763–766. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201926

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

The prevalence of hypertension among patients with psoriasis in clinical practice

Olga A. Kuzmina[✉], Olga Iu. Mironova, Anfisa A. Lepekhova, Victor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Psoriasis is a systemic chronic immune-mediated inflammatory skin disease of a multifactorial nature that affects about 2 to 3% of the population worldwide. Given the systemic nature of the disease, the level of comorbid diseases is high, especially those associated with damage to the cardiovascular system. According to the results of various meta-analyzes, it has been proven that among patients with psoriasis, the risk of developing hypertension is high.

Aim. To evaluate the prevalence of arterial hypertension (AH) among patients with psoriasis.

Materials and methods. We present an open, prospective, observational clinical trial, which includes 60 patients diagnosed with psoriasis vulgaris of varying severity and psoriatic arthritis. All patients underwent clinical and laboratory tests, including the level of total cholesterol, glucose, creatinine, C-reactive protein, calculation of glomerular filtration rate. Body mass index, blood pressure level according to the Korotkov method, severity of the disease by determining psoriasis area and severity Index (PASI), dermatological quality of life index (DLQI), levels of hospital anxiety and depression according to the HADS scale were also assessed. The SCORE2 scale was used to assess cardiovascular risk in patients aged 40 to 69 years, the SCORE 2OP scale for patients aged 70 to 89 years, respectively. Cardiovascular risk was defined as low for patients under 40 years of age. All study participants were examined for the presence of AH.

Results. The prevalence of hypertension was 25%, with prevalence among men (15%). The prevalence of hypertension is directly proportional to the severity of psoriasis (13% with hypertension in patients with severe psoriasis, 12% with hypertension with moderate psoriasis, 2% with hypertension with mild psoriasis).

Conclusion. Given the high prevalence of AH among patients with psoriasis, it is necessary to form a multidisciplinary approach to the treatment of patients, including a thorough assessment of cardiovascular risk in clinical practice.

Keywords: psoriasis, cardiovascular risk, cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, hypertension

For citation: Kuzmina OA, Mironova OIu, Lepekhova AA, Fomin VV. The prevalence of hypertension among patients with psoriasis in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):763–766. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201926

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузьмина Ольга Александровна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-9513

[✉]Olga A. Kuzmina – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-9513

Введение

В настоящее время псориаз принято считать системным хроническим иммуопосредованным воспалительным кожным заболеванием мультифакториальной природы, которое поражает от 2 до 3% населения по всему миру [1]. Согласно последним литературным данным, подтверждается четкая бимодальная картина дебюта псориаза в возрасте 30–39 и 60–69 лет соответственно, с преобладанием лиц мужского пола среди пациентов [2]. Характерным проявлением псориаза является гиперплазия эпидермиса, проявляющаяся на коже воспалительными папулами и бляшками с серебристо-белыми чешуйками на поверхности [1].

Учитывая системный характер псориаза, по мере прогрессирования заболевания в сыворотке крови пациентов повышается уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-6, 8, 12, 17A, 18, фактор некроза опухоли α . По мере накопления нейтрофилов в псориазных бляшках и микроабсцессах, а также распространения провоспалительных цитокинов по организму развивается субклиническое воспаление суставов и сухожилий, что в 30% случаев может приводить к развитию псориазического артрита [3, 4]. Системный характер воспаления при псориазе также является причиной инсулинорезистентности и дисфункции эндотелия сосудов [5].

Среди пациентов с псориазом высока доля больных с коморбидными патологиями (до 73%), такими как гиперлипидемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, депрессия [3, 6]. В основе взаимосвязи между перечисленными заболеваниями и псориазом, вероятно, лежит общность вырабатываемых провоспалительных цитокинов, факторов риска и генетических предрасположенностей [7–9].

К настоящему моменту известно о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с псориазом, повышении сердечно-сосудистого риска на 25%. По результатам метаанализа различных когортных исследований, пациенты с псориазом, особенно тяжелого течения, имеют больший риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза легочной артерии, аритмии и сердечно-сосудистой смерти [10].

Артериальная гипертензия (АГ) является чрезвычайно часто встречающимся заболеванием в общей популяции и фактором риска для развития инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий и сердечно-сосудистой смерти. Результаты метаанализа также свидетельствуют о высокой распространенности АГ среди пациентов с псориазом [11]. Более глубокое понимание взаимосвязи между псориазом и АГ может способствовать развитию мер сердечно-сосудистых событий. Таким образом, целью этого исследования является оценка распространенности АГ среди больных псориазом.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов с установленным диагнозом распространенного вульгарного псориаза легкой, средней или тяжелой степени тяжести и псориазического артрита, которые находились на лечении в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2021–2022 гг. Все пациенты соответствовали критериям включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие беременности и отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Вид проводимого исследования – открытое проспективное обсервационное клиническое исследование. Протокол исследования зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT05200598, одобрено локальным этическим комитетом, выписка из протокола №22-21.

Под термином «псориаз» в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза, одобренными научно-практическим Советом Минздрава России от 2020 г. (Разработчик клинических рекомендаций Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»), понималось хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Наличие АГ определялось в случае ранее зарегистрированного диагноза АГ или уровня артериального давления более 140/90 мм. рт. ст. при регистрации результатов не менее 2 раз с интервалом 1–2 мин.

Всем пациентам, входящим в исследование, проводились клинико-лабораторные исследования, включающие: уровень общего холестерина, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI). Также проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ), уровня артериального давления по методу Короткова, тяжести заболевания с помощью определения площади и тяжести псориазных поражений (индекс PASI – Psoriasis Area and Severity Index), дерматологического индекса качества жизни (DLQI – Dermatology Life Quality Index), уровней госпитальной тревоги и депрессии согласно шкале HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов от 40 до 69 лет использовалась шкала SCORE2, для пациентов от 70 до 89 лет – SCORE2OP. Для пациентов младше 40 лет сердечно-сосудистый риск определялся как низкий. В случае

Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Лепехова Анфиса Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: lepekhova_a_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-4365-3090

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Olga Iu. Mironova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-5820-1759

Anfisa A. Lepekhova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
E-mail: lepekhova_a_a@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-4365-3090

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-2682-4417

Таблица 1. Демографические показатели и основные факторы сердечно-сосудистого риска

Критерии	Пациенты с псориазом (n=60)	Пациенты, %
Возраст, лет	43,5±15,5	
Пол		
Женский	22	37
Мужской	38	63
Рост, см	171±9,18	
Ожирение (ИМТ>30), кг/м ²	11	18
СД 2-го типа	5	8
Дислипидемия (общий холестерин >5,2), ммоль/л	27	45
Курение:		
Бывший курильщик	2	4
Курение в настоящее время	23	38
Некурящие	35	58

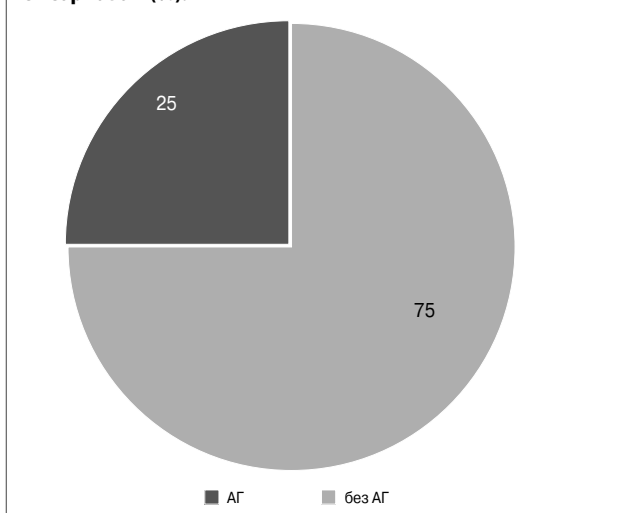
Таблица 2. Основные показатели пациентов

Показатели	Пациенты (n=60)	Пациенты (%)
PASI, баллы	21,55±9,7	
DLQI, баллы	11,2±6,57	
Тяжесть течения псориаза:		
легкой степени	3	5
средней степени	31	52
тяжелой степени	26	43
HADS (тревога), баллы:		
клинически выраженная	2	4
субклинически выраженная	20	33
отсутствует	38	63
HADS (депрессия), баллы:		
клинически выраженная	2	3
субклинически выраженная	9	15
отсутствует	49	82
Применение системной терапии:		
метотрексат	8	13
нетакимаб	24	40
Псориатический артрит	7	12
Сердечно-сосудистый риск (SCORE2/SCORE2OP):		
высокий	21	35
средний	10	13
низкий	31	52
Образование:		
высшее	54	90
среднее специальное	6	10
среднее	0	0
Длительность течения заболевания, мес	202,7±180,6	

Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов

Показатели	Результаты
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,72 м ²	78,2±17,26
Общий холестерин, ммоль/л	5,13±1,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,13
СРБ, мг/л	4,59±6,08

определения высокого сердечно-сосудистого риска и/или выявления ранее недиагностированных ССЗ пациенты направлялись в Клинику факультетской терапии им. В.Н. Виногоорова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) для проведения углубленного стационарного обследования. Псориаз тяжелой степени тяжести определялся при уровне индекса PASI≥20 и/или уровне DLQI от 11 до 30, средней степени тяжести – при 10≤PASI<20 и/или уровне DLQI от 6 до 10, легкой степени тяжести при PASI<10 и/или уровне DLQI от 0 до 5. Все пациенты в зависимости от степени тяжести течения получали соответствующее лечение, включающее топическую терапию, фототерапию или системную терапию (генно-инженерные биологические препараты, метотрексат).

Рис. 1. Распространенность АГ среди пациентов с псориазом (%).

Таким образом, в данном исследовании оценивалась частота встречаемости АГ среди пациентов с псориазом.

Из 60 проанализированных пациентов 38 – мужского пола, 22 – женского. Средний возраст пациентов составил 43,5±15,5 года, с распределением от 19 до 85 лет. Из 60 пациентов выявлены 26 (43%) человек с псориазом тяжелой степени, 31 (52%) человек со средней степенью тяжести и 3 (5%) человека с легкой степенью тяжести. Распределение уровней индексов PASI и DLQI 21,55±9,7 и 11,2±6,57. Средний показатель уровней общего холестерина, глюкозы и СРБ соответствовал значениям 5,13±1,05 ммоль/л, 5,3±1,13 ммоль/л и 4,59±6,08 мг/л. Средний уровень СКФ 78,2±17,26 мл/мин/1,72 м². Среди пациентов отмечается 58% некурящих, 38% курящих и 4% тех, кто курил ранее. Все пациенты получали местную терапию, 8 (13%) из них проходили лечение метотрексатом, 24 (40%) пациентам проводились инъекции генно-инженерных биологических препаратов – нетакимаба. Псориатический артрит зарегистрирован у 7 (12%) пациентов. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1–3.

Результаты

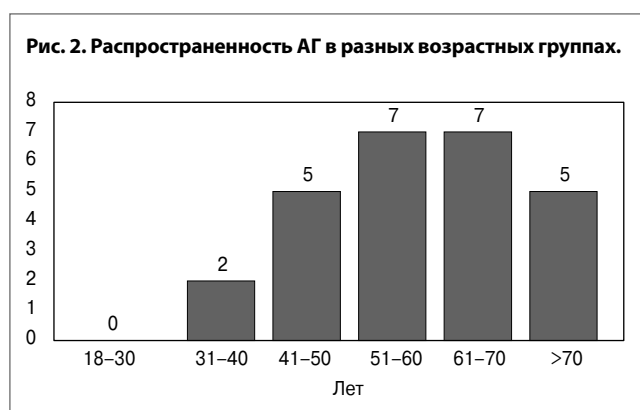
В ходе проведения исследования проанализированы данные 60 пациентов с псориазом, получавших стандартную местную терапию. В исследование вошли пациенты мужского пола от 20 до 85 лет и женского от 19 до 76 лет с преобладанием мужчин (63%). Длительность течения псориаза 202,7±180,6 мес. Среди всех пациентов согласно шкале SCORE2/SCORE2OP отмечалось 35% пациентов с высоким, 13% – со средним и 52% – с низким сердечно-сосудистым риском соответственно. Среди факторов риска развития ССЗ, указанных в табл. 1, у 18% определялось ожирение, у 8% – СД 2-го типа, 38% пациентов курили.

Как показано на рис. 1, АГ зарегистрирована у 25% пациентов с преобладанием распространенности среди мужчин (15%).

Распространенность АГ прямо пропорциональна тяжести течения псориаза (13% с АГ у пациентов с псориазом тяжелой степени течения, 12% с АГ с псориазом среднего течения, 2% с АГ с псориазом легкой степени течения соответственно). Больше число пациентов с АГ отмечалось среди пациентов старше 40 лет (рис. 2). Среди пациентов с псориазом с артритом зарегистрирован 1 (2%) пациент с АГ.

Обсуждение

Патофизиологические механизмы взаимосвязи псориаза с АГ не до конца известны. Однако в основе данных заболеваний задействовано несколько биологических путей,



включая избыточную экспрессию эндотелина 1, сильного вазоконстриктора, экспрессируемого как в эндотелии сосудов, так и в кератиноцитах, повышенный уровень оксидативного стресса, а также активация общих воспалительных путей, включая выработку провоспалительных цитокинов [12].

Преимуществом настоящего исследования является подтверждение четкой взаимосвязи между тяжестью течения псориаза и наличием АГ. Преобладание пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, вероятно, обусловлено большим числом пациентов младше 40 лет ($n=28$; 47%).

Недостатком нашего исследования можно считать ограниченность выборки, отсутствие группы здоровых пациентов и клинико-лабораторных данных, включающих определение показателей липопротеидов высокой и низкой плотности, гликированного гемоглобина для более точной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов.

Учитывая высокую распространенность АГ среди пациентов с псориазом, необходимо проведение более крупных исследований, с обследованием и лечением всех пациентов на базе не только дерматовенерологического стационара, но и отделения терапевтического профиля для более точной оценки факторов риска. Также имеет смысл оценка взаимосвязи тяжести псориаза со степенью АГ.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, говорят о высоком уровне заболеваемости АГ среди пациентов с псориазом. Кроме того, результаты нашей работы наглядно доказывают необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению псориаза различной степени тяжести.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет, протокол №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

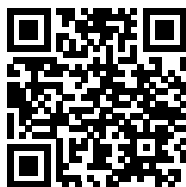
Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) №22-21. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study on behalf of the Global Psoriasis Atlas. *BMJ*. 2020;369:m1590. DOI:10.1136/bmj.m1590
2. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, et al. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender*. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):243-58. DOI:10.1111/bjd.19169
3. Andújar I, Esplugues JV, García-Martínez P. Looking beyond the Skin: Pathophysiology of Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis and the Protective Role of Biologics. *Pharmaceuticals*. 2022;15:1-18. DOI:10.3390/ph15091101
4. Toussiro E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol*. 2022;13:1-9. DOI:10.3389/fimmu.2022.970371
5. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732-40. DOI:10.1111/1346-8138.15840
6. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475. DOI:10.3390/ijms20061475
7. Kanda N. Molecular Sciences Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2979. DOI:10.3390/ijms22062979
8. Plénkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozołowski P. Molecular Sciences Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6206. DOI:10.3390/ijms21176206
9. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, et al. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1670-80. DOI:10.1016/J.JACC.2021.02.009
10. Liu L, Cui S, Liu M, et al. Psoriasis Increased the Risk of Adverse Cardiovascular Outcomes: A New Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1-12. DOI:10.3389/fcvm.2022.829709
11. Duan X, Liu J, Mu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (United States)*. 2020;99. DOI:10.1097/MD.00000000000019303
12. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151:161-9. DOI:10.1001/JAMADERMATOL.2014.2094

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU