

Содержание:

- 442 Колесова Е. П., Бояринова М. А., Маслянский А. Л., Малышкин К. А., Кибкало С. В., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. **Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки**
- 456 Горбатьх А. В., Мананников Д. А., Ленинг К. С., Прохорихин А. А., Зубарев Д. Д., Чернявский М. А., Гончарова Н. С., Моисеева О. М. **Создание межпредсердного сообщения у пациентов с легочной гипертензией: от баллонной атриосептостомии до предсердных поток-регулируемых устройств**
- 467 Рюмшина Н. И., Зюбанова И. В., Мусатова О. В., Мочула О. В., Манукян М. А., Сухарева А. Е., Завадовский К. В., Фальковская А. Ю. **Предикторы сохранения объема почечной паренхимы после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии**
- 481 Саталкина Т. С., Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Котельников В. Н. **Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы**
- 493 Симакова М. А., Золотова Е. А., Жиленкова Ю. И., Мельничникова О. С., Карпов А. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М. **Оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления у пациентов с длительно существующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

Content:

- 442 Kolesova E. P., Boyarinova M. A., Maslyanskiy A. L., Malyshkin K. A., Kibkalo S. V., Novikova N. S., Ermolenko E. I., Artemov N. N., Rotar O. P., Konradi A. O. **Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular disease: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall**
- 456 Gorbatykh A. V., Manannikov D. A., Lening K. S., Prokhorikhin A. A., Zubarev D. D., Chernyavskiy M. A., Goncharova N. S., Moiseeva O. M. **Creation of atrial communication in patients with pulmonary hypertension: from balloon atrioseptostomy to atrial flow regulator**
- 467 Ryumshina N. I., Zyubanova I. V., Musatova O. V., Mochula O. V., Manukyan M. A., Sukhareva A. E., Zavadovsky K. V., Falkovskaya A. Yu. **Predictors of the preservation of renal parenchyma volume after renal denervation in patients with resistant hypertension according to magnetic resonance imaging**
- 481 Satalkina T. S., Geltser B. I., Brodskaya T. A., Kotelnikov V. N. **Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer**
- 493 Simakova M. A., Zolotova E. A., Zhilenkova Yu. I., Melnichnikova O. S., Karpov A. A., Vavilova T. V., Moiseeva O. M. **The relationship between activation of the coagulo-fibrinolytic system and aseptic inflammation in patients with long-term chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

Содержание:

- 505 Евсевьева М. Е., Сергеева О. В.,
Кудрявцева В. Д., Пензова В. В.,
Овчинникова О. В., Гачкова И. Н.,
Крючков М. С. **Синдром EVA
и артериальная гипертензия
у лиц молодого возраста по данным
работы Университетского центра
здоровья СтГМУ**
- 518 Недогода С. В., Саласюк А. С.,
Барыкина И. Н., Лутова В. О.,
Попова Е. А. **Фармакоэкономический
анализ применения современных
ингибиторов ренин-ангиотензиновой
системы у пациентов с артериальной
гипертензией в Российской Федерации**
- 535 Ищук Т. Н., Ратова Л. Г.,
Хорькова О. В. **Система профессиональных
квалификаций в здравоохранении**

Content:

- 505 Evseyeva M. E., Sergeeva O. V.,
Kudryavtseva V. D., Penzova V. V.,
Ovchinnikova O. V., Gachkova I. N.,
Kryuchkov M. S. **EVA syndrome
and hypertension in young people according
to the work of the University Health Center
of the StSMU**
- 518 Nedogoda S. V., Salasyuk A. S.,
Barykina I. N., Lutova V. O.,
Popova E. A. **Pharmacoeconomic
analysis of the modern inhibitors
of the renin-angiotensin system in patients
with arterial hypertension
in the Russian Federation**
- 535 Ischuk T. N., Ratova L. G.,
Khorkova O. V. **The system of professional
qualifications in health care**



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами 5-й выпуск журнала «Артериальная гипертензия» за 2023 год. Научный и технический прогресс, увеличение продолжительности жизни, совершенствование качества медицинской помощи привели к неуклонному росту количества пациентов со множественными заболеваниями. Отличительной особенностью артериальной гипертензии является высокая частота коморбидности.

Выпуск журнала открывают два замечательных литературных обзора. В одном из них читателям будет рассказано о роли кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии, ее влиянии на эндотелиальную дисфункцию и регуляцию сосудистого тонуса, возможных методах коррекции состава и функции микробиоты. Во втором обзоре говорится о легочной гипертензии, ремоделировании легочных артерий и всех возможных на сегодняшний день паллиативных рентгенэндоваскулярных методах лечения легочной артериальной гипертензии.

Читатели смогут ознакомиться с результатами оригинальных исследований по изучению предикторов сохранения объема почечной паренхимы после реальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией, узнать об особенностях суточного профиля артериального давления и факторах кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы, о встречаемости случаев преждевременного сосудистого старения у молодежи.

Несомненный научный интерес представляет статья, посвященная проблеме хронической тромбозической легочной гипертензии, в которой

произведена оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления. Заслуживает внимания фармакоэкономический анализ, в котором на основании построения аналитической модели принятия решений произведена оценка экономической эффективности применения современных ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с артериальной гипертензией в Российской Федерации.

Завершает номер актуальная на сегодняшний день дискуссионная статья о системе профессиональных квалификаций в здравоохранении. В данной работе приведен анализ нормативных документов, которые регламентируют и квалификационные характеристики медицинских работников, и их соответствие требованиям рынка труда в здравоохранении, а также информационно-справочного поля, обеспечивающего универсальный язык общения работодателей и системы подготовки кадров для здравоохранения.

Надеемся, что разнообразие обсуждаемых проблем заинтересует наших читателей, а знакомство с очередным номером журнала будет интересным и полезным.

С уважением,

д. м. н., профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
член правления Российского кардиологического общества
Л. А. Хаишева

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.34



Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки

Е. П. Колесова¹, М. А. Бояринова¹, А. Л. Маслянский^{1, 2},
К. А. Малышкин³, С. В. Кибкало¹, Н. С. Новикова⁴,
Е. И. Ермоленко⁴, Н. Н. Артемов^{1, 5}, О. П. Ротарь¹,
А. О. Конради^{1, 5}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-клинический и образовательный центр
гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского
государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский университет ИТМО»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-56.
E-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
15.09.23 и принята к печати 10.10.23.*

Резюме

В последние годы все больше исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи между составом и функцией микробиоты и здоровьем человека, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Повышенная проницаемость кишечника является одним из факторов, который может влиять на состояние микробиоты, а также привести к проникновению бактерий и их токсинов в кровоток, вызывая системное воспаление. Хроническое воспаление, в свою очередь, сопровождается повышенным уровнем цитокинов, которые могут вызвать повреждение эндотелия и привести к эндотелиальной дисфункции. Метаболиты некоторых бактерий могут снижать выработку молекул, регулирующих сосудистый тонус, таких как оксид азота, что может привести к вазоконстрикции и артериальной гипертензии. В обзоре уделяется внимание связи кальпротектина, зонулина, триметиламинооксида с риском возникновения ССЗ, а также освещаются возможные методы коррекции состава и функции микробиоты для профилактики ССЗ.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, повышенная кишечная проницаемость, хроническое воспаление, метаболиты, зонулин, кальпротектин, триметиламиноксид

Для цитирования: Колесова Е. П., Бояринова М. А., Маслянский А. Л., Малышкин К. А., Кибкало С. В., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. Роль кишечной микробиоты в развитии сердечно-сосудистой патологии: фокус на метаболиты и маркеры повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечной стенки. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(5):442–455. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. EDN: AQDQFT

Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular disease: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall

E. P. Kolesova¹, M. A. Boyarinova¹, A. L. Maslyanskiy^{1, 2},
K. A. Malyshkin³, S. V. Kibkalo¹, N. S. Novikova⁴,
E. I. Ermolenko⁴, N. N. Artemov^{1, 5}, O. P. Rotar¹,
A. O. Konradi^{1, 5}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Scientific, Clinical and Educational Centre
of Gastroenterology and Hepatology of the St Petersburg
University, St Petersburg, Russia

³ Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia

⁵ ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702–37–56.
E-mail: Kolesova_ep@almazovcentre.ru

Received 15 September 2023;
accepted 10 October 2023.

Abstract

In recent years, an increasing number of studies have shown a close relationship between the composition and function of the microbiota and human health, including cardiovascular diseases (CVD). Increased intestinal permeability is one of the factors that can influence the state of the microbiota and also lead to the penetration of bacteria and their toxins into the bloodstream, causing systemic inflammation. Chronic inflammation, in turn, is accompanied by increased levels of cytokines, which can cause endothelial damage and lead to endothelial dysfunction. Metabolites of some bacteria can reduce the production of molecules that regulate vascular tone, such as nitric oxide, which can lead to vasoconstriction and hypertension. The review focuses on the connection between calprotectin, zonulin, and trimethylamine oxide with the risk of CVD, and also highlights possible methods for correcting the composition and function of the microbiota for the prevention of CVD.

Key words: gut microbiota, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, arterial hypertension, increased intestinal permeability, chronic inflammation, metabolites, zonulin, calprotectin, trimethylamine oxide

For citation: Kolesova EP, Boyarinova MA, Maslyanskiy AL, Malyshkin KA, Kibkalo SV, Novikova NS, Ermolenko EI, Artemov NN, Rotar OP, Konradi AO. Role of intestinal microbiota in the development of cardiovascular disease: focus on metabolites and markers of increased intestinal permeability and inflammation of the intestinal wall. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(5):442–455. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-442-455. EDN: AQDQFT

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на активную борьбу с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Стратегии терапии, направленные на снижение уровня липопротеинов низкой плотности, в настоящее время позволили получить доступ к модификации сердечно-сосудистого риска, однако, по данным статистики 2018 года, более 40% всех смертей в РФ произошли по причине ССЗ, более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [1].

За последние десятилетия мы наблюдаем значительные изменения паттерна факторов риска атеросклероза в популяции. Клинические исследования демонстрируют, что более чем у 25% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, отсутствовали традиционные факторы риска, и, кроме того, доля пациентов молодого возраста с выявленной ИБС составляет 10–15% [2, 3].

Наряду с традиционными факторами риска (дислипидемия, мужской пол, возраст, ожирение, гипергликемия и сахарный диабет (СД)), в настоящее время также были описаны новые, неклассические факторы сердечно-сосудистого риска, число которых постепенно увеличивается [4].

К неклассическим факторам риска можно отнести хроническое воспаление, нарушение состояния микробиоты кишечника, хронические инфекции (периодонтит) и другие. Все большее значение отводится изучению кишечной микробиоты — и как фактора, связанного с заболеваниями сердца и сосудов, и как потенциального модулятора сердечно-сосудистых заболеваний, то есть потенциальной терапевтической мишени.

Микробиота определяется как сообщество микроорганизмов, живущих в определенной среде, например, в желудочно-кишечном тракте человека, микробиом же описывает совокупность всех геномных элементов микробиоты и может также быть описан как метагеном микробиоты [5].

Микробиота кишечника человека включает более 10 триллионов микроорганизмов, включая бактерии, археи, вирусы, простейшие и грибы. Это чрезвычайно сложное взаимосвязанное сообщество, находящееся в симбиозе при нормальных условиях и призванное поддерживать гомеостаз.

В связи с быстро растущим объемом данных об ассоциации микробиоты кишечника с ССЗ, нами будут рассмотрены некоторые механизмы взаимодействия микробиоты и хозяина, в частности, метаболические пути и повышенная эпителиальная проницаемость кишечного барьера, описываемые

при помощи относительно новых биомаркеров — триметиламинооксида (ТМАО), зонулина и кальпротектина. Отдельно будут рассмотрены возможные способы коррекции структуры и функции микробиоты, а соответственно, и возможные стратегии профилактики и лечения ССЗ.

Хронические воспалительные состояния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: роль микробиоты кишечника

В настоящее время показана роль воспаления в патогенезе множества различных неинфекционных заболеваний, и кардиоваскулярная патология не является исключением.

Роль воспаления при атеросклерозе предполагал еще Рудольф Вирхов, основываясь на морфологии атеросклеротической бляшки, обнаружив в ней макрофаги. Изучение маркеров хронического воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, С-реактивный белок) у пациентов с атеросклерозом дало еще одно основание полагать, что воспаление играет одну из важных ролей в развитии атеросклероза. Следовательно, данные показатели могут служить надежным предиктором риска развития ССЗ, независимо от всех традиционных факторов риска. К тому же имеются данные об эффективности противовоспалительной терапии при атеросклерозе и сердечной недостаточности (блокатор ИЛ-1 β , колхицин) [6, 7].

В качестве еще одного доказательства участия воспаления в развитии ССЗ можно привести данные о том, что ревматические заболевания играют существенную роль в иницировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в частности — атеросклероза [8–10].

Кроме того, эпидемиологические данные показывают, что иммунозависимые заболевания, такие как псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), повышают риск развития атеросклероза, в том числе в отсутствие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [11].

Развитие и поддержание хронического воспаления являются многофакторным процессом и имеют множество причин, основными из которых можно выделить наличие очагов хронической инфекции (например, пародонтит), хронические аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания, сопровождающиеся повышенной активацией иммункомпетентных клеток и выработкой различных медиаторов воспаления. Кроме того, в настоящее время все большее значение отводится роли кишечной микробиоты как фактора, связанного с возникновением и поддержанием хронического воспаления. Результаты крупного систематического обзора по-

казали, что кишечная микробиота играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании ССЗ, а его метаболиты можно использовать в качестве биомаркеров для прогноза сердечно-сосудистых событий. При сравнении кишечной микробиоты у пациентов с ССЗ и здоровыми лицами было выявлено, что ее состав в этих группах значительно отличался и был связан с воспалением [12, 13].

Ось «кишечник-сердце»: сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Частным примером оси «кишечник-сердце» является повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии при ВЗК.

Ученые предполагают, что атеросклероз может являться одним из наиболее значимых системных проявлений ВЗК [14].

Механизм данной взаимосвязи заключается в том, что при ВЗК происходит нарушение барьера слизистой оболочки кишечника, что способствует транслокации микробных липополисахаридов (ЛПС) в системный кровоток и стимулирует выработку провоспалительных медиаторов и окисление липопротеинов низкой плотности посредством передачи сигналов Toll-подобных рецепторов (TLR). В результате это приводит к повреждению эндотелия и способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов. Интересно, что TLR играют фундаментальную роль в патогенезе как ВЗК, так и атеросклероза, и были обнаружены непосредственно в атеросклеротических бляшках. ЛПС также присутствуют в пораженных атеросклерозом артериях и даже могут быть связаны с развитием нестабильности бляшки. В связи с чем можно предположить, что патогенетические механизмы развития воспаления при ВЗК и атеросклерозе являются звеньями одной цепи [15, 16].

Имеются данные о том, что в патогенез ВЗК и атеросклероза вовлечены генетические факторы, и некоторые варианты генов могут быть общими для обоих заболеваний. Так, показано, что полиморфные вариации в гене NOD2/CARD15 оказались общими в развитии болезни Крона и атеросклероза. Кроме того, обнаружено, что полиморфизм гена рецептора ИЛ-6 (rs2228145) может оказывать протективное действие, как при ИБС, так и при ВЗК [17, 18].

Однако следует отметить, что в результате проведенного менделевского рандомизированного исследования не было получено убедительных доказательств того, что ВЗК оказывает значимое влияние на риск развития осложнений ССЗ, что противоречит многим предыдущим отчетам. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить

более детальный механизм ассоциации между ВЗК и ССЗ, с учетом роли микробных ЛПС [19].

Роль воспаления кишечной стенки и повышенной кишечной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: зонулин и кальпротектин

Бактериальные метаболиты, продуцируемые микробиотой кишечника, являются связующим звеном между иммунной системой и кишечной стенкой. Так, бутират играет ключевую роль в питании энтероцитов, а также обладает самостоятельным противовоспалительным эффектом. В благоприятных условиях наблюдается баланс патогенной и непатогенной микрофлоры, сопровождающийся нормальным состоянием кишечной стенки и уровнями метаболитов. Однако в условиях развития ряда патологических состояний — ВЗК, диетических погрешностей, лекарственных воздействий (антибиотикотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты и другое) развиваются дисбаланс микробиоты, воспаление кишечной стенки, и, как следствие, нарушение выработки метаболитов. В результате возникают изменения состояния плотных контактов энтероцитов, препятствующих в норме попаданию патогенных частиц (ЛПС, токсины) из кишечника в системный кровоток. Повышение проницаемости кишечной стенки стимулирует попадание кишечных патогенных бактерий и ЛПС в кровоток и приводит к системному воспалению. Причем известно, что воспаление кишечной стенки может быть также низкоуровневым, в отсутствие каких-либо клинических проявлений и ВЗК [20].

Наиболее изученным регулятором плотных контактов энтероцитов является белок зонулин. Недавние исследования показали, что уровни циркулирующего зонулина ассоциированы с нарушением кишечной проницаемости и значительно повышены у пациентов с СД, ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени. Кроме того, было показано, что повышенный уровень зонулина может рассматриваться в качестве неклассического фактора риска атеросклероза и других ССЗ [21].

Хорошо изучена роль повышенной кишечной проницаемости в развитии артериальной гипертензии (АГ). Повышение уровня кишечных патогенных бактерий и эндотоксина, которые попадают в кровообращение через брыжейку, вызывая хроническое воспаление и повреждение эндотелия сосудов, приводит к снижению вазодилаторных факторов и увеличению вазоконстрикторных факторов. Повышенное периферическое сопротивление в конечном итоге приводит к повышению артериального давления [22].

Экспериментальные данные указывают на связь между уровнем зонулина и АГ. Так, в систематическом обзоре было показано, что уровень зонулина был заметно повышен у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой пациентов без АГ, а также был достоверно ассоциирован с уровнем систолического артериального давления [23].

У пациентов с АГ была продемонстрирована большая частота встречаемости нарушения функции кишечного барьера, проявляющаяся в основном повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника и транслокацией бактериального эндотоксина.

Дисбаланс микробиоты кишечника может нарушить барьерную функцию кишечника, повысить проницаемость слизистой оболочки, стимулировать транслокацию бактерий, повысить уровень эндотоксина в сыворотке и вызвать воспалительную реакцию, которая в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции и АГ [24, 25].

В исследовании S. Kim и соавторов у пациентов с АГ выявлено значительное повышение уровней ЛПС и провоспалительных Т-хелперов-17, что также указывает на усиление воспаления и проницаемости кишечника у пациентов с АГ [26].

Также была показана связь повышения уровня зонулина и с развитием других ССЗ. Так, при изучении уровня зонулина при ИБС было выявлено, что уровень сывороточного зонулина был значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС, что соотносилось с более высоким разнообразием генов бактериальной РНК *Enterobacteriaceae* в образцах крови у этих пациентов. Кроме того, в экспериментальной части работы было показано, что и сами бактерии способствуют повышению кишечной проницаемости и, соответственно, повышению уровня зонулина [27].

Недавно было показано, что у пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий были повышены циркулирующие биомаркеры, указывающие на воспаление слизистой оболочки кишечника (зонулин, молекула адгезии слизистой оболочки MAdCAM-1), по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий [28].

Имеющиеся данные о роли зонулина в развитии повышенной кишечной проницаемости уже находят свое практическое применение. В настоящее время имеются данные о проведении ряда клинических испытаний фазы I и II, которые подтверждают потенциальное положительное влияние ацетата ларазотида на целостность плотных контактов и парацеллюлярную проницаемость. Ацетат ларазотида, также известный как AT-1001, представляет собой синтетический пептид, разработанный для использования при целиакии. Он действует локально, уменьшая прони-

цаемость плотных контактов, блокируя рецепторы зонулина и тем самым предотвращая перестройку актина в ответ на раздражители. Не исключено, что в случае успешных результатов клинических испытаний данная молекула будет исследована с целью снижения кишечной проницаемости не только при целиакии, но и при других заболеваниях, таких как ВЗК, атеросклероз и АГ [29].

Помимо зонулина, большой интерес представляет кальпротектин — белок, синтезирующийся нейтрофилами и моноцитами и участвующий в патогенезе различных воспалительных процессов. Кальпротектин способен вызывать различные плейотропные эффекты, участвуя в росте, дифференцировке клеток, перестройке цитоскелета, иммунном ответе и энергетическом клеточном обмене. Таким образом, связь между хроническим низкоуровневым воспалением, ССЗ и кальпротектином представляется весьма вероятной [30].

Традиционно определение уровня кальпротектина применяется при мониторинге ВЗК. Однако недавние исследования показали, что уровень кальпротектина ассоциирован и с сердечно-сосудистым риском. Так, было выявлено, что уровни кальпротектина в плазме крови оказались значительно повышены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса < 45 % по сравнению с контрольной группой, причем в большей степени это было выражено в группах пациентов с ХСН высокого функционального класса. Кроме того, в сравнении с другими, традиционными биомаркерами кальпротектин показал лучшую прогностическую ценность в выявлении риска высокого функционального класса ХСН, но не риска смертности [31].

Согласно данным проспективного когортного исследования PREVENT, в котором были изучены ассоциации уровня кальпротектина и риска ССЗ (N = 5290, медиана наблюдения 8,3 года), кальпротектин линейно связан с риском ССЗ. Кроме того, при добавлении кальпротектина к Фрамингемской шкале риска ССЗ было обнаружено изменение предсказательной силы данной шкалы. Исследователи предположили, что добавление кальпротектина к обычным факторам риска улучшает оценку риска ССЗ [32].

По данным другого проспективного исследования, кальпротектин был рассмотрен как независимый маркер риска ССЗ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) средней степени тяжести. Результаты показали, что более высокий уровень кальпротектина был связан с повышенным риском ССЗ через 5 и 10 лет наблюдения и оставался статистически значимым после многопараметрической

коррекции, включая поправку на С-реактивный белок [33].

Как известно, кальпротектин относится к семейству лейкоцитарных белков S 100 и состоит из двух белковых кальций-связывающих молекул — S 100A8 и S 100A9. Недавно были получены данные о роли этих белков в усугублении повреждения сосудистой стенки путем индукции системного и местного воспаления. Ученые доказали, что высокий уровень циркулирующих белков S 100A8/A9 был ассоциирован с наличием острого инфаркта миокарда, ХСН, миокардита, заболеванием периферических артерий. Взаимодействуя с мембранными рецепторами (RAGE и TLR 4), белки S 100A8/A9 активируют транскрипционный фактор (NF- κ B) и оказывают провоспалительное действие в кардиомиоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках тканей сердца [34].

Другими авторами было показано, что уровни транскрипции S 100A8/A9 оказались повышены в нейтрофилах пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и были ассоциированы с маркерами системного воспаления и показателями диастолической дисфункции левого желудочка [35].

Можно предположить, что более глубокое понимание биологических функций белков S 100A8/A9 и их патофизиологического значения при сердечной недостаточности может привести к разработке новых терапевтических стратегий. Так, имеются данные о том, что терапевтическое воздействие на белки S 100A8/A9 с помощью гуманизированной вакцины, антител или ингибиторов способно сдерживать воспалительную реакцию и связанные с ней повреждения [36].

Роль метаболита кишечной микробиоты — триметиламинооксида в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Одними из основных звеньев патогенеза атеросклероза являются воспаление сосудистой стенки и дисфункция эндотелия, вызывающие каскад реакций, приводящих к развитию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Доказано, что интенсивность и объем атеросклеротического поражения зависит в том числе и от «концентрации» медиаторов воспаления в крови. Существует ряд триггеров, вызывающих сосудистое воспаление, среди них есть хорошо изученные (цитокины, молекулы адгезии), а также относительно новые молекулы — метаболиты микробиоты кишечника, образующиеся в процессе переработки пищи. Наиболее известными являются: вторичные желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, аминокислоты с развет-

вленной цепью, производные триптофана и индола, а также триметиламин; все они демонстрируют ассоциации различной направленности с ССЗ [37].

Кишечные метаболиты производятся из пищевых предшественников, таких как холин, карнитин, бетаин, фосфатидилхолин и других. По данным исследований, диетические предшественники были идентифицированы как факторы, способствующие развитию ССЗ. По результатам анализа менделевской рандомизации было показано, что повышенный уровень холина ассоциирован с пороками клапанов сердца и инфарктом миокарда; повышенный уровень карнитина был связан с риском развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности; повышенный уровень фосфатидилхолина увеличивал риск развития инфаркта миокарда [38].

Питательные вещества, содержащие холин, бетаин и карнитин, попадая в просвет кишечника, метаболизуются кишечной флорой с образованием различных метаболитов, в том числе триметиламина, который всасывается через портальную венозную систему и преобразуется в ТМАО с помощью флавиноидсодержащей монооксигеназы. На индивидуальную изменчивость состава кишечной микробиоты и, соответственно, на состав и количество кишечных метаболитов могут влиять особенности питания. Так, повышенное содержание ТМАО в плазме наблюдается после употребления яиц и говядины. ТМАО также может поступать непосредственно из пищи: рыбы и морских беспозвоночных, таких как мидии. По сравнению с другими источниками питания употребление рыбы вызывает наибольшее повышение концентрации ТМАО в крови [39].

По результатам ряда метаанализов было показано, что высокие уровни циркулирующего ТМАО связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, однако связь между ТМАО и ССЗ остается не полностью изученной и неоднозначной. Результаты проспективных исследований варьируются в зависимости от целевой популяции и изучаемого исхода, а поправка на почечную функцию имеет тенденцию уменьшать или обращать вспять значимую связь между ТМАО и изучаемым исходом, что убедительно свидетельствует о том, что связь в значительной степени опосредована почечной функцией. Важно отметить, что в исследовании с применением метода менделевской рандомизации не было обнаружено значимой ассоциации между генетически предсказуемыми более высокими уровнями ТМАО и ССЗ [40].

Подтверждено, что количество микробиоты кишечника, продуцирующей триметиламин, увеличивается у пациентов с СД 2-го типа и ХБП. В физиологических условиях циркулирующий ТМАО

выводится почти исключительно почками. Таким образом, нарушение функции почек вместе с дисбиозом кишечной микробиоты приводит к повышению концентрации циркулирующего ТМАО у пациентов с ХБП и СД 2-го типа [41].

Кроме того, была обнаружена положительная связь между уровнями ТМАО и систолическим артериальным давлением, что, по крайней мере частично, могло бы объяснить связь ТМАО с почечной недостаточностью [42].

По данным метаанализа 2023 года было выявлено, что у пациентов с ХБП (независимо от диализа) имеет место линейная связь высокого уровня ТМАО с риском смертности от всех причин, в том числе с повышенным риском смертности от ССЗ [43].

В экспериментальном исследовании на животных моделях ученым удалось показать эффективность применения ингибирования продукции ТМАО (йодометилхолина) на замедление развития ХБП и гипертрофии миокарда у мышей с ХБП, что также позволяет предположить, что снижение ТМАО может быть новой стратегией лечения ХБП и осложнений ССЗ [44].

Механизмы, с помощью которых ТМАО может увеличить сердечно-сосудистый риск, четко не выяснены, но имеющиеся данные указывают на то, что ТМАО вызывает изменение метаболизма холестерина, воспаление, дисфункцию эндотелия и активацию тромбоцитов. Известно также, что ТМАО активирует экспрессию рецепторов CD36 и SR-A1 в макрофагах, что приводит к повышенному накоплению холестерина в макрофагах и образованию пенных клеток, и как следствие, повышению риска тромбоза [45].

В экспериментальном исследовании на мышях выявлено, что пищевые добавки с холином или ТМАО приводят к ускоренному развитию атеросклероза у мышей [46].

По результатам исследования S. Li на когорте больных с острым коронарным синдромом был сделан вывод о возможной предсказательной роли ТМАО в развитии как краткосрочных, так и долгосрочных рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений, а также о возможности использования уровня ТМАО для стратификации риска среди субъектов с подозрением на острый коронарный синдром. Повышенный уровень ТМАО в плазме при поступлении был независимо связан с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость реваскуляризации или смерть) в течение последующих 30 дней и 6 месяцев. Уровни ТМАО также были значимым предиктором долгосрочной (7-летней) смертности. Интересно, что

уровень ТМАО при первом обращении предсказывал риск возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем будущем (30 дней и 6 месяцев), даже среди субъектов с отрицательным тестом на тропонин. Прогностическое значение ТМАО также оценивали в независимой многоцентровой когорте пациентов с острым коронарным синдромом, которым была выполнена коронарография. ТМАО в данной когорте аналогично предсказывал повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года [47].

Обобщая вышесказанное, на настоящий момент нет однозначного понимания того, является ли ТМАО фактором риска развития ССЗ, или же он — маркер АГ и почечной недостаточности. Безусловно, эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Методы коррекции микробиоты кишечника с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Состояние кишечной микробиоты, а также проницаемости кишечной стенки, безусловно, зависит от множества факторов, большинство из которых можно отнести к модифицируемым. Среди них — рациональное питание, повышение физической активности, нормализация массы тела, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, борьба с хроническим стрессом, санация очагов хронической инфекции.

В настоящее время основные методы регулирования микробиоты кишечника включают коррекцию диеты, добавление пробиотиков, натуральных средств (биодобавок), трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ). Мы рассмотрим наиболее изученные из них.

Диета

Модификация диеты традиционно является первой линией для снижения высокого уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови, которые относятся к основным факторам риска кардиометаболических заболеваний. Кроме того, последние исследования демонстрируют, что тип питания может влиять на микробиоту кишечника и микробные метаболиты. Функциональные продукты, содержащие биологически активные вещества, являются ключом к предотвращению прогрессирования ССЗ в том числе за счет изменения структуры кишечной микробиоты и модификации иммунных реакций [48].

Среди стратегий питания в последние годы получено множество доказательств эффективности средиземноморской и DASH-диеты в отношении

снижения кардиоваскулярных рисков. Вероятно, прямая модификация микробиоты пищевыми компонентами данных диет является одним из ведущих механизмов кардиометаболической протекции [49].

Согласно исследованию, проведенному Delgado-Lista и соавторами (2016), соблюдение средиземноморской диеты, богатой оливковым маслом, связано с повышенным уровнем относительной численности *Bacteroidetes*, *Clostridium* кластера XIVa, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacilli*, *Roseburia* и бифидобактерий, а также снижением уровня *Firmicutes* — что, в свою очередь, потенциально связано с более высоким уровнем короткоцепочечных жирных кислот, являющихся благотворными метаболитами для иммунологического и метаболического здоровья хозяина [50].

Недостаточное потребление продуктов с высоким содержанием пищевых волокон было определено одним из ведущих факторов диетического риска развития ССЗ. По данным систематического обзора и метаанализа результатов клинических исследований были получены убедительные доказательства того, что высокое потребление пищевых волокон может улучшать показатели углеводного и липидного обмена, тем самым приводя к снижению частоты возникновения ССЗ и смертности [51, 52].

Кроме коррекции пищевого поведения, существуют доступные методы влияния на микробиоту кишечника, заключающиеся в применении субстратов/ингредиентов, которые могут избирательно использоваться «полезными» бактериями, способствовать их росту и производству необходимых метаболитов.

Пребиотики

В настоящее время доказана положительная роль пробиотиков и пребиотиков в изменении микробного и метаболического состава микробиоты кишечника, и их можно рассматривать как потенциальные лечебно-профилактические средства при ССЗ. Успех терапии ССЗ пробиотиками и пребиотиками также можно объяснить модуляцией иммунной системы хозяина, включая изменения в дендритных клетках, эпителиальных клетках, Т-регуляторных клетках, эффекторных лимфоцитах, Т-клетках и В-клетках [53, 54].

Пребиотики (в соответствии с определением, данным ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции») — это пищевые вещества, избирательно стимулирующие рост и (или) биологическую активность представителей защитной микрофлоры кишечника человека, способствующие поддержанию ее нормального состава и биологической активности при систематическом потреблении.

Устойчивые (неперевариваемые) олигосахариды — фруктаны (фруктоолигосахариды, олигофруктоза и инулин) и галактаны (галактоолигосахариды и транс-галактоолигосахариды) классифицируются как пребиотики и используются чаще всего. Также некоторые виды клетчатки можно отнести к пребиотикам: некрахмальные полисахариды из фруктов, овощей, собственных или экстрагированных злаков и клубней, химически, физически и/или ферментативно модифицированные или синтетические, а также устойчивый крахмал [55, 56].

Потребление клетчатки способствует улучшению функции кишечника благодаря метаболической активности кишечных бактериальных сообществ, выработке короткоцепочечных жирных кислот, что в результате приводит к снижению уровня глюкозы и холестерина в крови, повышению чувства сытости и снижению риска развития хронических заболеваний. А также метаболиты пребиотической ферментации обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [57].

Кроме того, пребиотические пищевые волокна действуют как селективный субстрат для полезных бактерий в кишечнике, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые играют ключевую роль в формировании микробной экосистемы [58].

В клиническом исследовании по изучению влияния функциональных пищевых продуктов, включая растворимую и нерастворимую клетчатку у пациентов с СД 2-го типа, было показано, что в группе диетического вмешательства продуктов с высоким содержанием клетчатки, полифенолов и растительных белков наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, свободных жирных кислот, триглицеридов, HbA1c, ЛПС и С-реактивного белка [59].

Пробиотики

В настоящее время активно изучается использование пробиотиков, оказывающих прямое влияние на здоровье человека, воздействуя на различные виды бактерий кишечника «хозяина» посредством нескольких механизмов: продукция противомикробных бактериоцинов, конкурентная адгезия к эпителию и слизистой оболочке, улучшение целостности эпителиального барьера, модуляция иммунной системы [60].

Эффекты пробиотиков, состоящих из следующих видов бактерий: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*, в сочетании с фруктоолигосахаридами, оказывали

положительное влияние на ряд факторов риска ССЗ: индексы атерогенности, систолическое и диастолическое давление, Фрамингемская шкала риска. Было показано, что прием пробиотиков в течение 6 недель приводит к достоверному улучшению вышеописанных показателей [61].

В метаанализе, посвященном изучению влияния пробиотиков на факторы риска ССЗ, статистически значимые эффекты были обнаружены в снижении систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, гликированного гемоглобина и индекса массы тела, а также повышении липопротеинов высокой плотности. Анализ подгрупп выявил статистически значимое влияние пробиотиков на факторы риска, результаты которого свидетельствовали в пользу более продолжительного лечения (> 1,5 месяцев), использования альтернативных составов (кефир и порошок), более высоких доз пробиотиков (> $1,0 \times 10^9$ КОЕ) [62].

Клинические испытания показали, что применение пробиотиков эффективно снижает артериальное давление у пациентов с АГ. Так, по данным систематического обзора исследований выявлено, что прием пробиотиков приводил к значительному снижению АД, причем комбинация пробиотиков демонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект, чем монотерапия [63].

Синбиотики и постбиотики

Пробиотики эффективны в тонком и толстом кишечнике, а эффекты пребиотиков в основном наблюдаются в толстом кишечнике. Комбинация этих двух веществ была определена как синбиотик — смесь, содержащая живые микроорганизмы и субстраты, избирательно используемые другими микроорганизмами.

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием пожилых пациентов с метаболическим синдромом показало, что добавки с *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* в сочетании с инулином и фруктоолигосахаридами уменьшали окружность талии, улучшали липидный профиль, триглицериды, приводили к снижению уровней С-реактивного белка и ФНО- α , а также способствовали снижению артериального давления [64].

И, наконец, в настоящее время выделяют еще один компонент терапевтической коррекции микробиоты кишечника — это постбиотики, соединения, содержащие вещество, высвобождаемое или продуцируемое в результате метаболической активности микробиоты. Доступные в настоящее время постбиотики включают следующее: бесклеточные супернатанты с биологически активными метабо-

литами; экзополисахариды, продуцируемые биополимерами, высвобождаемыми из микробиоты; антиоксидантные ферменты, которые вырабатываются микробиотой для защиты от активных форм кислорода; фрагменты клеточной стенки, включая бактериальную липотейхоевую кислоту; короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты, участвующие в расщеплении растительных полисахаридов микробиотой кишечника; бактериальные лизаты, полученные путем деградации грамположительных и грамотрицательных бактерий; метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются наиболее изученными постбиотиками, полученными из кишечных бактерий и оказывающих положительное влияние на кардиометаболические факторы риска [65, 66].

Фекальная трансплантация

Относительно «молодым» методом коррекции микробиоты является ТФМ. Это способ лечения, при котором микробиота кишечника от «здорового» человека вводится больному с целью восстановления микробного состава кишечника и улучшения функции микробиоты. Используемые в настоящее время методы доставки фекальной микробиоты включают применение капсул, назогастрального зонда, а также введение препарата через нижние отделы желудочно-кишечного тракта с помощью колоноскопии и ректальной клизмы [67].

Хотя единственным в настоящее время показанием ТФМ, одобренным FDA, является рецидивирующая и рефрактерная инфекция *Clostridoides difficile*, в последние годы применение ТФМ было предложено в качестве потенциального терапевтического вмешательства для пациентов с различными патологиями, в том числе для улучшения липидного профиля пациентов с метаболическими заболеваниями. Так, в результате ТФМ возникли быстрые изменения профиля и разнообразия состава кишечной микробиоты за счет увеличения числа бифидобактерий и уменьшения количества сульфатредуцирующих бактерий, включая *Bilophila* и *Desulfovibrio*, что привело к улучшению профилей липидов сыворотки, особенно общего холестерина и триглицеридов [68, 69].

Кроме того, высокая эффективность ТФМ была показана при ожирении и метаболическом синдроме. Метаанализ 9 клинических исследований выявил, что в результате проведения ТФМ у пациентов наблюдались более низкие уровни глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, инсулина, а также более высокий уровень липопротеинов высокой плотности, по сравнению с контрольной группой [70].

В другом метаанализе было оценено влияние ТФМ на снижение массы тела и уровня глюкозы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и СД 2-го типа. В результате было показано, что индекс массы тела, индекс инсулинорезистентности НОМА и гликированный гемоглобин были значительно ниже после проведенной ТФМ [71].

В последние годы все больше внимания уделяется терапевтическому воздействию ТФМ на АГ. Исследования показали, что трансплантация фекалий крыс с гипертонической болезнью приводит к развитию АГ у здоровых особей, тогда как трансплантация фекалий здоровых крыс особям с АГ может снизить АД [72].

Т. Т. Kim и соавторы проводили ТФМ от здоровых мышшей, получавших ресвератрол, мышам с АГ, индуцированной ангиотензином II, и обнаружили, что систолическое артериальное давление у мышшей с АГ было снижено, что указывает на то, что ТФМ может быть способом лечения гипертонии. В настоящее время механизм использования ТФМ для коррекции АГ до сих пор неясен. Безусловно, необходимы высококачественные клинические исследования для предоставления строгих доказательств эффективности ТФМ для лечения АГ [73].

Заключение

ССЗ остаются серьезной проблемой здравоохранения, и прогресс профилактики и лечения зависит от лучшего понимания механизмов, лежащих в основе развития заболевания. Микробиота кишечника и ее роль в поддержании здоровья человека, в частности — поддержании сердечно-сосудистого здоровья, становится важной темой для научных исследований. Нарушение кишечного барьера, кишечный дисбиоз и хроническое низкоуровневое воспаление являются взаимосвязанными проблемами, которые могут привести к развитию метаболических заболеваний. Это своего рода «порочный круг», который необходимо прервать, однако до сих пор отсутствует четкое понимание направления движения по этому «кругу».

Безусловно, для поиска ответов требуется проведение хорошо спланированных клинических испытаний, проспективных исследований, работы по изучению микробиоты кишечника на моделях различных хронических заболеваний. Такие исследования смогут более детально показать роль кишечных метаболитов, маркеров воспаления и повышения кишечной проницаемости как дополнительных средств прогнозирования различных заболеваний, а также наглядно продемонстрировать роль диеты, применения про-, пре- и синбиотиков и других методов коррекции микробиоты кишечника в профилактике

и лечении различных заболеваний, в частности — ССЗ. Разработка алгоритмов диагностики и коррекции нарушения микробиоты кишечника представляет собой новую целевую стратегию, которая может внести коррективы в имеющиеся традиционные методы коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. По-видимому, наиболее выигрышной парадигмой представляется синтез вышеописанных методов и средств коррекции микробиоты кишечника, представленный в виде персонифицированного подхода к первичной и вторичной профилактике кардиометаболических заболеваний.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания «Создание новой технологии таргетной коррекции микробиома кишечника и разработка персонифицированного подхода в проведении первичной профилактики и лечения атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях», регистрационный номер ЕГИСУ 121031100311–0. / The work was carried out within the framework of the state task “Creation of a new technology for targeted correction of the intestinal microbiome and the development of a personalized approach to the primary prevention and treatment of atherosclerosis in cardiovascular diseases”, registration number EGISU 121031100311–0.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. 2021: Росстат. Стат. сб. Под ред. П. В. Малкова. М., 2021. 692 с. [Russian statistical yearbook. 2021: Statistical collection/Rosstat. In Mal'kov PV editor. M., 2021. 692 p. In Russian].
2. Vernon ST, Coffey S, Bhindi R, Soo Hoo SY, Nelson GI, Ward MR et al. Increasing proportion of ST elevation myocardial infarction patients with coronary atherosclerosis poorly explained by standard modifiable risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(17):1824–1830. doi:10.1177/2047487317720287
3. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290(7):898–904. doi:10.1001/jama.290.7.898
4. Hijová E. Benefits ofiotics for cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6292. doi:10.3390/ijms24076292
5. D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta.* 2015;451(PtA):97–102. doi:10.1016/j.cca.2015.01.003
6. Gulshan K. Crosstalk between cholesterol, ABC transporters, and PIP2 in inflammation and atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1422:353–377. doi:10.1007/978-3-031-21547-613
7. Sattar L, Memon RA, Ashfaq F, Hamdani SSQ, Rahim Vohra R, Ashraf J et al. Efficacy and safety of colchicine in prevention of secondary cardiovascular outcomes among patients

with coronary vessel disease: a meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(7):e26680. doi:10.7759/cureus.26680

8. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):9–21 [Maslyanskiy AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trishina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathy and atherosclerosis. *Citokiny I Vospalenie = Cytokines And Inflammation*. 2014;13(3):9–21. In Russian].

9. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi:10.1002/art.24092

10. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):441–448. doi:10.1097/BOR.0000000000000528

11. Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(15):1623–1631. doi:10.1177/2047487318792952

12. Mistry P, Reitz CJ, Khatua TN, Rasouli M, Oliphant K, Young ME et al. Circadian influence on the microbiome improves heart failure outcomes. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;149:54–72. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.09.006

13. Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A et al. Role of gut microbiome in cardiovascular events: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(12):e32465. doi:10.7759/cureus.32465

14. Kumarapperuma H, Wang R, Little PJ, Kamato D. Mechanistic insight: linking cardiovascular complications of inflammatory bowel disease [published online ahead of print, 2023 Jan 24]. *Trends Cardiovasc Med*. 2023; S 1050–1738(23)00004-X. doi:10.1016/j.tcm.2023.01.002

15. Kamperidis N, Kamperidis V, Zegkos T, Kostourou I, Nikolaidou O, Arebi N et al. Atherosclerosis and inflammatory bowel disease-shared pathogenesis and implications for treatment. *Angiology*. 2021;72(4):303–314. doi:10.1177/0003319720974552

16. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella C. Gut derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):24–37. doi:10.1038/s41569-022-00737-2

17. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–606. doi:10.1038/35079114

18. Galluzzo S, Patti G, Dicuonzo G, Di Sciascio G, Tonini G, Ferraro E et al. Association between NOD2/CARD 15 polymorphisms and coronary artery disease: a case-control study. *Hum Immunol*. 2011;72(8):636–40. doi:10.1016/j.humimm.2011.04.005

19. Wu H, Liu P, Gong S, Liu X, Hill MA, Liu Z et al. Inflammatory bowel disease increases the levels of albuminuria and the risk of urolithiasis: a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):167. doi:10.1186/s40001-023-01128-0

20. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi:10.3390/ijerph182312836

21. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38–51. doi:10.1080/1548627.2019.1635384

22. Sircana A, De Michieli F, Parente R, Framarin L, Leone N, Berrutti M et al. Gut microbiota, hypertension and chronic kidney

disease: recent advances. *Pharmacol Res*. 2019;144:390–408. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.013

23. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087

24. Li C, Xiao P, Lin D, Zhong HJ, Zhang R, Zhao ZG et al. Risk factors for intestinal barrier impairment in patients with essential hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2021;27(7):543698. doi:10.3389/fmed.2020.5436982019

25. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, Konrad L, Ryu M, Kumar S et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):76–83. doi:10.1681/ASN.2015111285

26. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci Lond*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087.17

27. Li C, Gao M, Zhang W, Chen C, Zhou F, Hu Z et al. Zonulin regulates intestinal permeability and facilitates enteric bacteria permeation in coronary artery disease. *Sci Rep*. 2016;29(6):29142. doi:10.1038/srep29142

28. Blöbaum L, Witkowski M, Wegner M, Lammel S, Schencke PA, Jakobs K et al. Intestinal barrier dysfunction and microbial translocation in patients with first-diagnosed atrial fibrillation. *Biomedicines*. 2023;11(1):176. doi:10.3390/biomedicines11010176

29. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):37–49. doi:10.1177/1756283X15616576

30. Kruzliak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(1):67–75. doi:10.1016/j.cytogfr.2014.01.005

31. Jensen LJ, Kistorp C, Bjerre M, Raymond I, Flyvbjerg A. Plasma calprotectin levels reflect disease severity in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):999–1004. doi:10.1177/1741826711421078

32. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kieneker LM, Nilsen T, Hidden C, Sundrehagen E et al. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVENT prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;275:205–213. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.817

33. Løfblad L, Hov GG, Åsberg A, Videm V. Calprotectin and CRP as biomarkers of cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease: a follow-up study at 5 and 10 years. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(4):258–263. doi:10.1080/00365513.2023.2211779

34. Sreejit G, Abdel Latif A, Murphy AJ, Nagareddy PR. Emerging roles of neutrophil-borne S100A8/A9 in cardiovascular inflammation. *Pharmacol Res*. 2020;161:105212. doi:10.1016/j.phrs.2020.105212

35. Bai B, Cheng M, Jiang L, Xu J, Chen H, Xu Y. High neutrophil to lymphocyte ratio and its gene signatures correlate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:614757. doi:10.3389/fcvm.2021.614757

36. Bai B, Xu Y, Chen H. Pathogenic roles of neutrophil-derived alarmins (S100A8/A9) in heart failure: from molecular mechanisms to therapeutic insights. *Br J Pharmacol*. 2023;180(5):573–588. doi:10.1111/bph.15998

37. Sanchez-Gimenez R, Ahmed-Khodja W, Molina Y, Peiró OM, Bonet G, Carrasquer A et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2022;14(13):2654. doi:10.3390/nu14132654

38. Jing W, Huang S, Xiang P, Huang J, Yu H. Dietary precursors and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1061119. doi:10.3389/fcvm.2023.1061119
39. Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(2):121–130. doi:10.1016/j.tem.2016.10.005
40. Sumida K, Kovesdy CP. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease. *Physiol Int.* 2019;106(3):195–206. doi:10.1556/2060.106.2019.19
41. Xu KY, Xia GH, Lu JQ, Chen MX, Zhen X, Wang S et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):1445. doi:10.1038/s41598-017-01387-y
42. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail.* 2021;43(1):102–112. doi:10.1080/0886022X.2020.1864404
43. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Gut microbiota-derived trimethylamine N-oxide is associated with the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(1):2215542. doi:10.1080/07853890.2023.2215542
44. Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, Jia X, Charugundla S, Zhou Z et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):518. doi:10.1038/s41598-020-80063-0
45. Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut microbiota-derived TMAO: a causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease? *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1940. doi:10.3390/ijms24031940
46. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. doi:10.1038/nature09922
47. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J.* 2017;38(11):814–824. doi:10.1093/eurheartj/ehw582
48. Asgary S, Rastqar A, Keshvari M. Functional food and cardiovascular disease prevention and treatment: a review. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(5):429–455. doi:10.1080/07315724.2017.1410867
49. Derkach A, Sampson J, Joseph J, Playdon MC, Stolzenberg-Solomon RZ. Effects of dietary sodium on metabolites: the dietary approaches to stop hypertension (DASH)—sodium feeding study. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(4):1131–1141. doi:10.3945/ajcn.116.150136
50. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F et al. CORONARY Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J.* 2016;177:42–50. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.011
51. Jovanovski E, Nguyen M, Kurahashi Y, Komishon A, Li D, Hoang Vi Thanh H et al. Are all fibres created equal with respect to lipid lowering? Comparing the effect of viscous dietary fibre to non-viscous fibre from cereal sources: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2022;5:1–13. doi:10.1017/S0007114522002355
52. Reynolds AN, Akerman A, Kumar S, Diep Pham HT, Coffey S, Mann J. Dietary fibre in hypertension and cardiovascular disease management: systematic review and meta-analyses. *BMC Med.* 2022;20(1):139. doi:10.1186/s12916-022-02328-x
53. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi:10.3390/nu9091021
54. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):153–158. doi:10.1097/MOG.0000000000000151
55. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(16):3543–3564. doi:10.1080/10408398.2016.1180501
56. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science.* 2018;359(6380):1151–1156. doi:10.1126/science.aao5774
57. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172–184. doi:10.1080/19490976.2017.1290756
58. Lordan C, Thapa D, Ross RP, Cotter PD. Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes.* 2020;11(1):1–20. doi:10.1080/19490976.2019.1613124
59. Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A et al. A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(2):122–131. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.004
60. Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M, Esmaeili R, Satarikia F, Ahmadian G et al. Evaluation of the function of probiotics, emphasizing the role of their binding to the intestinal Epithelium in the stability and their effects on the immune system. *Biol Proced Online.* 2021;23(1):23. doi:10.1186/s12575-021-00160-w
61. Ahmadian F, Razmpoosh E, Ejtahed HS, Javadi M, Mirmiran P, Azizi F. Effects of probiotic supplementation on major cardiovascular-related parameters in patients with type-2 diabetes mellitus: a secondary-data analysis of a randomized double-blind controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):52. doi:10.1186/s13098-022-00822-z
62. Dixon A, Robertson K, Yung A, Que M, Randall H, Wellalagodage D et al. Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):74. doi:10.1007/s11906-020-01080-y
63. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64(4):897–903. doi:10.1161/Hypertensionaha.114.03469
64. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):655–663. doi:10.1007/s00394-020-02271-8
65. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics — a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients.* 2020;12(8):2189. doi:10.3390/nu12082189
66. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients.* 2019;11(8):1943. doi:10.3390/nu11081943
67. Hamamah S, Gheorghita R, Lobiuc A, Sirbu IO, Covasa M. Fecal microbiota transplantation in non-communicable diseases: recent advances and protocols. *Front Med.* 2022;9:1060581. doi:10.3389/fmed.2022.1060581

68. Su L, Hong Z, Zhou T, Jian Y, Xu M, Zhang X et al. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Sci Rep.* 2022;12(1):1152. doi:10.1038/s41598-022-05127-9

69. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, Yang K, Liu Q, Zuo T et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomised controlled trial. *Gut.* 2022;71(4):716–723. doi:10.1136/gutjnl-2020-323617

70. Qiu B, Liang J, Li C. Effects of fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2023;18(7):e0288718. doi:10.1371/journal.pone.0288718

71. Hu D, Zhao J, Zhang H, Wang G, Gu Z. Fecal microbiota transplantation for weight and glycemic control of obesity as well as the associated metabolic diseases: meta-analysis and comprehensive assessment. *Life (Basel).* 2023;13(7):1488. doi:10.3390/life13071488

72. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of the interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol.* 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231.96

73. Kim TT, Parajuli N, Sung MM, Bairwa SC, Levasseur J, Soltys CM et al. Fecal transplant from resveratrol-fed donors improves glycaemia and cardiovascular features of the metabolic syndrome in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;315(4):E511–E519. doi:10.1152/ajpendo.00471.2017.97

Информация об авторах

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Бояринова Мария Анатольевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: essence_4@mail.ru;

Маслянский Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: esc_4@mail.ru;

Малышкин Константин Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9658-8712 malyshkin.konstantin@gmail.com;

Кибкало София Викторовна — клинический ординатор, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3920-824X, e-mail: sonia.kibkalo@mail.ru;

Новикова Надежда Сергеевна — младший научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ», ORCID: 0000-0003-0029-0741, e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной микробной терапии научно-образовательного центра «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ», ORCID: 0000-0002-2569-6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Артемов Никита Николаевич — кандидат химических наук, профессор педиатрии, руководитель научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент Института прикладных компьютерных наук ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательской лабораторией популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Ekaterina P. Kolesova, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1073-3844, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Maria A. Boyarinova, MD, Researcher at the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5601-0668, e-mail: essence_4@mail.ru;

Alexey L. Maslyanskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Laboratory of Rheumatology and Immunopathology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of the St Petersburg University, ORCID: 0000-0003-2427-4148, e-mail: esc_4@mail.ru;

Konstantin A. Malyshkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Medicine, Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0002-9658-8712 malyshkin.konstantin@gmail.com;

Sofia V. Kibkalo, Clinical Resident, Laboratory Assistant-researcher of the Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases of the Institute of Heart and Blood Vessels, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3920-824X, e-mail: sonia.kibkalo@mail.ru;

Nadezhda S. Novikova, Junior Researcher, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000-0003-0029-0741, e-mail: nadezhda.lavrenova.vrn@gmail.com;

Elena I. Ermolenko, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Microbial Therapy of the Scientific and Educational Center “Molecular Foundations of Interaction between microorganisms and Humans” of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000-0002-2569-6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru;

Nikita N. Artemov, Candidate of Chemical Sciences, Professor of Pediatrics, Head of the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor at the Institute of Applied Computer Sciences, ITMO University, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Oksana P. Rotar, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases of the Institute of Heart and Blood Vessels, Head of the Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Aleksandra O. Konradi, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, Head of the International Laboratory “Decision Support Systems in Medicine”, Director of the Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК [616.24+616.12-008.331.1]:616.125.6-089



Создание межпредсердного сообщения у пациентов с легочной гипертензией: от баллонной атриосептостомии до предсердных поток-регулируемых устройств

А. В. Горбатов, Д. А. Мананников, К. С. Ленинг, А. А. Прохорихин, Д. Д. Зубарев, М. А. Чернявский, Н. С. Гончарова, О. М. Моисеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горбатов Артем Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: a.gorbatyh@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.04.23 и принята к печати 05.05.23.

Резюме

Легочной гипертензией (ЛГ) страдает около 1 % населения в мире, при этом трехлетняя выживаемость составляет 70 %. Патогенетическими причинами летального исхода являются ремоделирование легочных артерий (ЛА) и развитие правожелудочковой сердечной недостаточности (СН), поэтому основной целью лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) является разгрузка правых камер сердца за счет снижения давления в ЛА. С этой целью возможно назначение пациенту специфической медикаментозной терапии, а в тяжелых случаях — проведение оперативного вмешательства: трансплантации легких или сердечно-легочного органоконкомплекса. Однако в последнее время, в связи с развитием и совершенствованием эндоваскулярных методов лечения ЛГ, все чаще применяются паллиативные эндоваскулярные вмешательства на межпредсердной перегородке, которые претерпели значительные изменения за последние десятилетия. В данной статье представлен литературный обзор всех возможных на сегодняшний день паллиативных рентгенэндоваскулярных методов лечения ЛАГ, а также ЛГ, развившейся у пациентов с левожелудочковой СН. **Целью обзора** является оценка роли рентгенэндоваскулярного вмешательства в современной терапии ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, эндоваскулярное лечение, предсердные регуляторы потока

Для цитирования: Горбатов А. В., Мананников Д. А., Ленинг К. С., Прохорихин А. А., Зубарев Д. Д., Чернявский М. А., Гончарова Н. С., Моисеева О. М. Создание межпредсердного сообщения у пациентов с легочной гипертензией: от баллонной атриосептостомии до предсердных поток-регулируемых устройств. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):456–466. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-456-466. EDN: AQJOCZ

Creation of atrial communication in patients with pulmonary hypertension: from balloon atriostomy to atrial flow regulator

A. V. Gorbatykh, D. A. Manannikov, K. S. Lening,
A. A. Prokhorikhin, D. D. Zubarev, M. A. Chernyavskiy,
N. S. Goncharova, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Artem V. Gorbatykh,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: a.gorbatyh@mail.ru

Received 17 April 2023;
accepted 5 May 2023.

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) affects about 1 % of the world's population, with a three-year survival rate of 70 %. The pathogenetic causes of death are the remodeling of the pulmonary arteries (PA) and the development of right ventricular heart failure (HF), therefore, the main goal of the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) is to relieve the right chambers of the heart by reducing the pressure in the PA. For this purpose, it is possible to prescribe specific drug therapy to the patient, and in severe cases, surgical intervention — lung transplantation or cardiopulmonary organ complex. However, recently, due to the development and improvement of endovascular methods of treatment of PH, palliative endovascular interventions on the atrial septum are increasingly used, which have undergone significant changes over the past decades. This article presents a literature review of all currently available palliative X-ray endovascular methods for the treatment of PAH, as well as PH developed in patients with left ventricular HF. **Objective.** The purpose of the review is to assess the role of X-ray endovascular intervention in the treatment of PH.

Key words: pulmonary hypertension, endovascular treatment, atrial flow regulator

For citation: Gorbatykh AV, Manannikov DA, Lening KS, Prokhorikhin AA, Zubarev DD, Chernyavskiy MA, Goncharova NS, Moiseeva OM. Creation of atrial communication in patients with pulmonary hypertension: from balloon atriostomy to atrial flow regulator. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):456–466. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-456-466. EDN: AQJOCZ

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, характеризующееся прогрессирующим ремоделированием легочных артерий (ЛА) и развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [1]. ЛГ страдает примерно 1 % населения в мире [2]. Она диагностируется при повышении среднего давления в ЛА более 20 мм рт. ст. в состоянии покоя и ассоциирована с повышением риска летальности вне зависимости от причин, вызвавших ЛГ [2, 3]. Трехлетняя выживаемость пациентов с легочной

артериальной гипертензией (ЛАГ), получающих ЛАГ-специфическую терапию, в настоящее время составляет около 70 % [2].

ЛГ делится на прекапиллярную, в том числе идиопатическую, и посткапиллярную. Для прекапиллярной ЛГ характерно повышение среднего давления в ЛА более 20 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления более 3 ед. Вуда, при этом давление заклинивания ЛА будет менее 15 мм рт. ст. При посткапиллярной ЛГ, возникновение которой связано с патологией левых камер сердца, среднее давление в ЛА составляет более 20 мм рт. ст., давле-

ние заклинивания ЛА более 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление менее 3 ед. Вуда. Также выделяют смешанную ЛГ, для которой характерно повышение среднего давления в ЛА более 20 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления более 3 ед. Вуда и давления заклинивания ЛА более 15 мм рт. ст.

Современная лекарственная терапия пациентов с ЛАГ делится на поддерживающую и специфическую терапию. Поддерживающая терапия носит преимущественно симптоматический характер, тогда как специфическая терапия, включающая в настоящее время 5 основных классов лекарственных препаратов (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, аналоги простаглицина и агонисты простаглицлиновых рецепторов) направлена на сдерживание прогрессирования заболевания и предупреждение развития неблагоприятного исхода (смерти, трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса) [2, 4]. Однако трансплантация остается вариантом выбора лишь для трети пациентов в развитых странах и в значительной степени недоступна большинству в развивающихся странах [5].

Учитывая это обстоятельство, продолжают поиски альтернативных методов хирургического лечения ЛГ, результатом которых стала разработка инвазивных, транскатетерных вмешательств на межпредсердной перегородке в различных модификациях.

Предсердная септостомия

Атриосептостомия — это транскатетерное вмешательство, заключающееся в искусственном создании межпредсердного сообщения. Идея формирования дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) в качестве метода лечения ЛГ была впервые предложена в 1964 году W. G. Austen и соавторами на моделях собак, страдающих ЛГ. Им было проведено суживание ствола ЛА и сформирован анастомоз между верхней полой веной и левым предсердием (ЛП). При этом отмечалось увеличение сердечного выброса и системного артериального давления при открытии шунта. Животные, подвергшиеся данной процедуре, лучше переносили физические нагрузки, тогда как в группе контроля испытуемые умирали во время или после нее. Эти результаты навели авторов статьи на мысль, что искусственное создание ДМПП может быть полезно для лечения тяжелой ЛГ [1].

Впервые предсердная септостомия была выполнена в 1983 году 22-летней пациентке с идиопатической ЛГ и крайне низким сердечным выбросом. После процедуры давление в правом предсердии

(ПП) снизилось с 22 до 8 мм рт. ст., давление в ЛА оставалось выше системного артериального давления. Несмотря на проведенное без осложнений оперативное вмешательство, пациентка скончалась на вторые сутки после операции [6]. В 1986 году A. Rozkovec с коллегами обнаружили, что пациенты с идиопатической ЛГ и вторичным открытием овального окна имели лучшую выживаемость, чем те, у которых межпредсердная перегородка оставалась интактной [7].

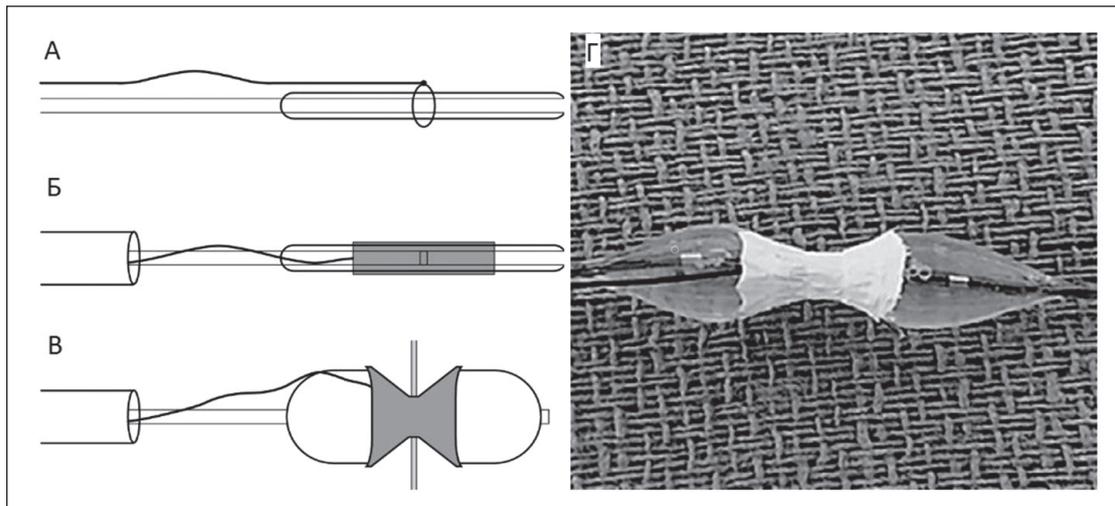
В России баллонная дилатация межпредсердной перегородки была впервые выполнена Б. Г. Алякяном и коллегами в 2003 году [8]. А в 2008 году авторы опубликовали первые результаты лечения, согласно которым трети пациентов потребовалось выполнить повторную атриосептостомию из-за закрытия межпредсердного сообщения в ближайшем послеоперационном периоде [9]. О положительном исходе лечения ЛГ у 31-летнего мужчины с наджелудочковыми аритмиями в 2016 году доложили K. Małaczyńska-Rajpold с коллегами. Нарушения ритма сердца у пациента были обусловлены перегрузкой объемом ПП. Проведенная радиочастотная абляция оказала кратковременный положительный эффект, в связи с чем было принято решение выполнить баллонную атриосептостомию. После процедуры среднее давление в ПП снизилось с 24 до 18 мм рт. ст., также у пациента появился свой собственный синусовый ритм, который сохранялся на протяжении нескольких месяцев [10].

Следует отметить, что при выполнении чрескожной транскатетерной изолированной атриосептотомии регистрируется высокий процент раннего спонтанного закрытия фенестрации и, соответственно, отсутствия ожидаемого положительного эффекта от процедуры. Создание большого межпредсердного сообщения может решить эту проблему, но несет риск острой тяжелой гипоксии с возможным летальным исходом [1]. Поэтому для предотвращения спонтанного закрытия фенестрации возникла идея создания ограниченного контролируемого ДМПП.

Ограничение межпредсердного сообщения с использованием стентов в конфигурации «Diabolo»

Одним из вариантов обеспечения контролируемого размера созданного дефекта и предотвращения его спонтанного закрытия является стентирование ДМПП. Использование стентов в конфигурации «Diabolo» позволило повысить их устойчивость в области межпредсердной перегородки [11, 13]. Само название «Diabolo» взято из одноименной игры, в которой в качестве жонглируемого предмета использовалась игрушка в форме двух конусов,

Рисунок 1. Стент в конфигурации «Diabolo» [11, 13].
А, Б, В: Схема поэтапного формирования стента в конфигурации «Diabolo».
Г: Стент в раскрытом виде после придания ему конфигурации «Diabolo»



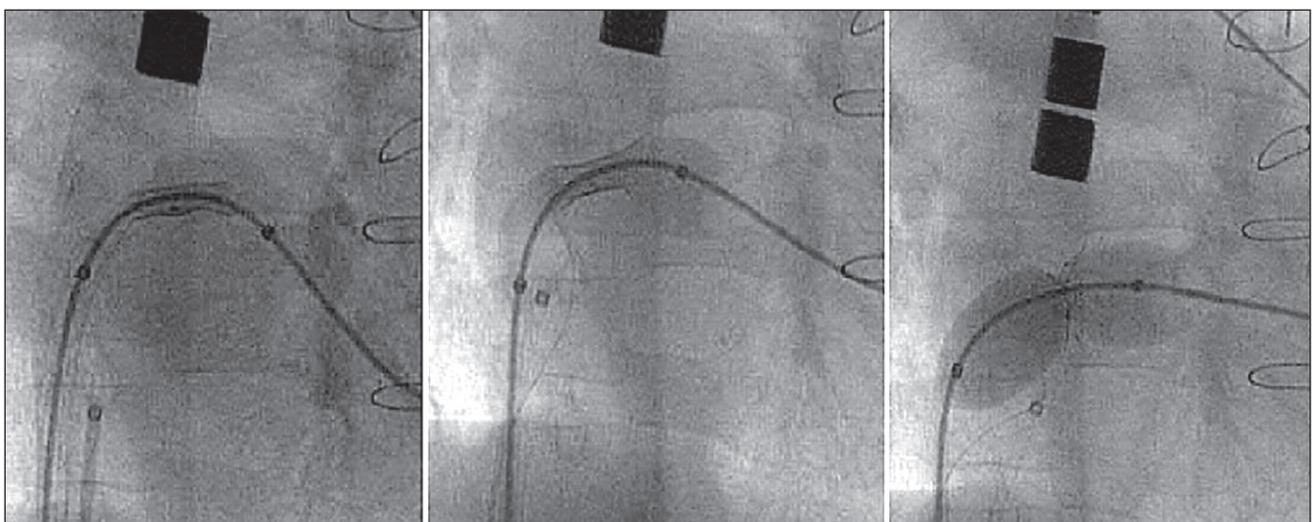
соединенных вершинами. Существует несколько методик по созданию данной конфигурации. Одна из них была предложена в 2016 году О. Aldoss и коллегами [12]. Для ее создания всем пациентам из исследования была использована 5-миллиметровая ловушка, которая устанавливалась по центру баллон-катетера. Затем на баллон фиксировался стент таким образом, чтобы петля ловушки располагалась по центру стента (рис. 1).

Полученная конструкция проверялась под рентгеноскопией, чтобы убедиться в правильности ее сборки. Для доставки системы «баллон-ловушка-стент» в предварительно созданное межпредсердное сообщение использовался гайд-катетер. После позиционирования системы в области ДМПП часть стента до ловушки обнажалась, и постепенно раз-

дувалась дистальная часть баллон-катетера. Затем вся система оттягивалась назад так, чтобы ловушка центрировалась в области ДМПП, а дистальная камера баллон-катетера располагалась в ЛП, обеспечивая стабильное положение стента. Далее обнажался проксимальный сегмент стента, с последующим его раздуванием баллоном-катетером, завершая таким образом формирование конфигурации «Diabolo» (рис. 2). После имплантации стента баллон-катетер сдувался, и вся система доставки полностью извлекалась [12].

В 2003 году О. Stümper с соавторами опубликовали результаты лечения 12 пациентов, половина из которых имели осложнения после операции Fontan, 5 пациентов страдали необратимой ЛГ, у 1 пациента был выявлен врожденный порок сердца

Рисунок 2. Поэтапная серия ангиографических снимков по установке в область межпредсердной перегородки стента с конфигурацией «Diabolo» [11]



в виде двойного отхождения сосудов от левого желудочка в сочетании с тяжелым митральным стенозом. Для выбора оптимального размера фенестрации в случае с пациентами после процедуры Fontan авторы придерживались задачи обеспечения артериальной сатурации в пределах 80–85 % при фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) < 30 %. У пациентов с ЛГ были созданы фенестрации размерами 4–5 мм. В послеоперационном периоде у всех шести пациентов после процедуры Fontan наблюдалось значительное клиническое улучшение: среднее давление в ПП снизилось с 16,8 до 13,7 мм рт. ст. ($p < 0,05$), а насыщение артериальной крови кислородом с 92,8 до 82,7 % ($p < 0,01$). У пяти пациентов с необратимой ЛГ наблюдалось симптоматическое улучшение в виде регресса правожелудочковой СН и асцита и/или значительного увеличения пройденной дистанции с 93 до 312 метров ($p < 0,001$). У пациента с двойным отхождением сосудов от левого желудочка в сочетании с митральным стенозом давление в ЛП снизилось с 36 до 17 мм рт. ст. после дилатации стента до 16 мм [11].

В 2016 году об успешной имплантации стентов по описанной выше методике «Diabolo» сообщили О. Aldoss и соавторы. Четырём пациентам после перенесенной операции Fontan для полного устранения градиента между ПП и ЛП были созданы фенестрации размерами от 5 до 8 мм. Медианы сатурации артериальной крови и давления в ЛП снизились с 93 до 86,5 % и с 17 до 13 мм рт. ст. соответственно [12].

На XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в 2015 году Б.Г. Алекян с коллегами доложили результаты стентирования межпредсердной перегородки у 50 пациентов с идиопатической ЛГ. При этом авторы использовали две методики: прямое стентирование у 16 (32 %) и по типу «песочных часов» у 33 пациентов (66 %). В 1 (2 %) случае наступил летальный исход вследствие интраоперационного повреждения ПП при транссептальной пункции. В результате удачно выполнить вмешательство и создать межпредсердное сообщение удалось в 98 % случаев. Сразу после операции у всех пациентов повысилось систолическое артериальное давление в ЛА в среднем со $110,4 \pm 41,2$ до $117,8 \pm 43,2$ мм рт. ст. с незначительным снижением SaO_2 с $91,2 \pm 2,1$ до $89,5 \pm 1,4$ %. В отдаленном периоде у большинства пациентов отмечалось улучшение клинического состояния и качества их жизни (30 пациентов (66,6 %) имели I и II функциональный класс). Средняя дистанция, проходимая при тесте 6-минутной ходьбы, увеличилась на 144 м от исходного [8].

Стенты конфигурации «Diabolo» показали лучшие результаты по сравнению с септостомией, но нуждаются в опытном операторе, чтобы избежать миграции стента. Помимо этого, к недостаткам данной методики можно отнести сложность ее сборки, что также требует от оператора наличия определенных навыков.

Home-made окклюдеры с одной или несколькими фенестрациями

Разработка home-made окклюдеров с одной или несколькими фенестрациями стало следующим этапом модификации стентов ДМПП. Целью создания таких устройств являлось замедление прогрессирования ЛГ путем снижения объемной перегрузки малого круга кровообращения. В 2011 году F. Dell'avvocata и коллегами был опубликован клинический случай имплантации home-made окклюдера Amplatz (США) у 65-летнего мужчины с ДМПП и ЛГ (среднее давление в ЛА 55 мм рт. ст.) (рис. 3). Предварительно для создания фенестры был использован некомплайнсый дилатационный баллонный катетер размером 4 мм. После операции отмечалось постепенное снижение среднего давления в ЛА до 24 мм рт. ст. с полным регрессом клинических симптомов имевшейся ранее правожелудочковой СН по данным эхокардиографии, проведенной через 6 месяцев [14].

Еще одним примером может послужить окклюдер Fenestrated Atrial Septal Defect (FASD) от Occlutech (Occlutech International AB, Швеция), о применении которого сообщили В.Р. Samuel с коллегами. В описанном клиническом случае 56-летняя женщина, страдающая высокой ЛГ на фоне некорре-

Рисунок 3. Окклюдер с фенестрацией от компании Amplatz [14]

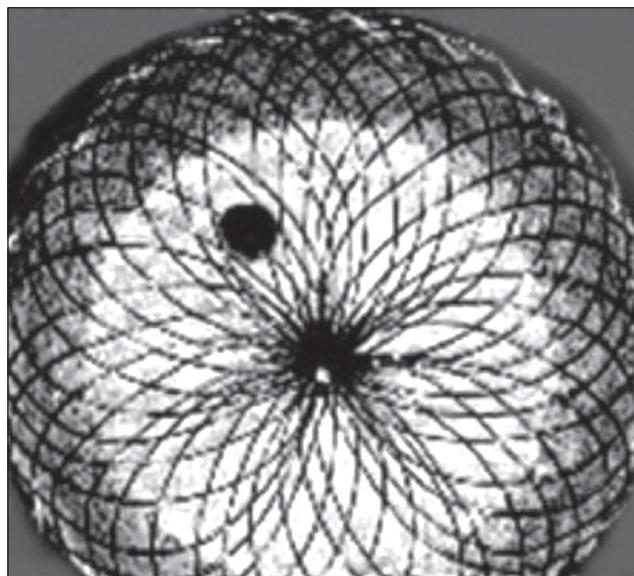


Рисунок 4. FASD-окклюдер от компании Occlutech (Occlutech International AB, Швеция) [15]



гированного ДМПП размером 27 мм с лево-правым шунтированием крови, была направлена для лечения в Центр врожденных пороков сердца. Учитывая сформировавшуюся ЛГ, сохранение лево-правого шунта при крупном ДМПП и отсутствие положительного эффекта от проводимой специфической ЛАГ-терапии, врачебной командой было принято решение о закрытии дефекта с использованием фенестрированного межпредсердного окклюдера. При прямой тензиометрии среднее давление в ПП составляло 9 мм рт. ст., среднее давление в ЛА — 47 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 100/50 (67) мм рт. ст. Сердечный выброс по методу Фика был равен 3,87 л/мин. В результате был установлен 27-миллиметровый окклюдер с фенестрацией размером 6 мм (рис. 4) [15].

После имплантации девайса среднее давление в ЛА снизилось до 43 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 139/68 (94) мм рт. ст. Сердечный выброс увеличился до 5,97 л/мин. Пациентка была выписана домой на следующий день после операции с рекомендациями по приему антикоагулянтной терапии в прежнем объеме [15].

Таким образом, возможность создания home-made окклюдеров с фенестрами определенных размеров, а также низкий риск дислокации показали отличные результаты применения таких устройств в лечении больных с тяжелой формой ЛГ, не поддающейся консервативной терапии, что стало триггером к созданию специальных предсердных поток-регулируемых устройств.

Предсердный поток-регулируемое устройство

Предсердный поток-регулируемое устройство (Atrial Flow Regulator, AFR) представляет собой самораскрывающееся двухдисковое сетчатое устройство, изготовленное из нитинола. Между двумя дисками имеется перешеек размера, соответствующего толщине межпредсердной перегородки, а в центре устройства имеется фенестрация, через которую происходит сброс крови (рис. 5) [16]. Основными преимуществами AFR являются контролируемый размер отверстия и низкий риск дислокации и тромботической окклюзии ввиду быстрой эндотелизации поверхности диска [5].

В 2015 году М. В. Patel с соавторами первыми опубликовали клинический случай, в котором сообщили об имплантации предсердного поток-регулируемого устройства диаметром 18 мм с размером фенестрации 6 мм (Mia Medical, Турция) пациентке 54 лет с тяжелой формой ЛГ, сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и длительным курением в анамнезе. После установки фенестрированно-

Рисунок 5. Предсердный регулятор потока от компании Occlutech (Турция) [16]



го окклюдера у пациентки увеличился минутный объем кровообращения, регрессировали симптомы правожелудочковой хронической СН, вместе с тем закономерно выросла десатурация с 95 до 89% [17].

В 2017 году R. Rajeshkumar с коллегами опубликовали результаты имплантации 12 пациентам с тяжелой ЛГ предсердного поток-регулируемого AFR-устройства от Occlutech (Турция) с размерами фенестрации 8 и 10 мм. Средний возраст пациентов на момент операции составил $28,3 \pm 8,5$ лет. В результате лечения у всех пациентов снизилась частота обмороков, увеличились сердечный индекс и дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой при отсутствии периоперационной летальности и серьезных осложнений [5].

С 2019 года предсердное поток-регулируемое устройство с размерами фенестрации 8 и 10 мм от компании Occlutech (Occlutech International AB, Швеция) стало официально разрешено для имплантации взрослым с ЛАГ высокого риска, несмотря на проводимую максимальную ЛАГ-специфическую терапию [18].

По данным K. Sivakumar и соавторов, у 39 пациентов с ЛАГ после имплантации AFR-устройств в раннем послеоперационном периоде отмечались снижение давления в ПП, увеличение сердечного выброса и проходимой дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой [19].

У детей же опыт применения данного устройства ограничен публикацией нескольких клинических случаев и пилотными клиническими исследованиями. Так, в 2021 году E. Vanhie с коллегами описали клинический случай имплантации AFR-устройства у двухлетнего ребенка с идиопатической ЛГ. Среднее давление в ЛА при катетеризации правых камер сердца составляло 32 мм рт. ст. (2/3 от системного давления), легочное сосудистое сопротивление составило 6 ед. Вуда. Командой врачей был выбран AFR Occlutech (Occlutech International AB, Швеция) с диаметром фенестрации 6 мм и диаметром диска 18 мм. Было получено одобрение местного органа здравоохранения и местного комитета по этике, а также информированное согласие от обоих родителей. После имплантации, по данным эхокардиографии, поток крови через окклюдер составил 5–6 мм и сохранялся таким же через 5 месяцев при очередном плановом обследовании. В результате имплантации AFR-устройства в течение пяти месяцев у ребенка отсутствовали эпизоды потери сознания [18].

Однако межпредсердное шунтирование может применяться не только для лечения пациентов с ЛАГ, но и в качестве возможного метода терапии у пациентов с левожелудочковой СН.

Опыт создания межпредсердного сообщения при лечении хронической сердечной недостаточности, не поддающейся консервативной терапии

СН — это синдром, вызванный структурным изменением и снижением функции сердца. По данным регистров, за 2020 год 64,3 миллиона человек во всем мире живут с СН. В развитых странах распространенность СН составляет 1–2% от общей численности взрослого населения [20]. Выделяют право- и левожелудочковую СН. Последняя возникает при систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, что приводит к недостаточной доставке крови к жизненно важным органам, а в тяжелых случаях — к развитию ЛГ [21]. По данным литературы, распространенность ЛГ при левожелудочковой хронической СН в зависимости от фракции выброса варьирует от 36 до 83% [22]. Основными причинами левожелудочковой хронической СН служат артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, поэтому в терапии СН большое значение имеют изменение образа жизни пациента и лечение основной причины заболевания [21]. В случае развития левожелудочковой СН, не поддающейся консервативной терапии, в качестве метода лечения может быть рассмотрено описанное ранее AFR-устройство [23].

Одним из крупных исследований, результаты которого были опубликованы в 2021 году, является исследование PRELIEVE, посвященное имплантации AFR-устройств пациентам с хронической СН на фоне патологии левых камер сердца. В период с ноября 2017 года по декабрь 2018 года 53 пациентам с СН со сниженной или сохранной фракцией выброса левого желудочка и давлением заклинивания в легочных капиллярах ≥ 15 мм рт. ст. в покое или ≥ 25 мм рт. ст. во время физической нагрузки была выполнена баллонная септостомия с последующей установкой регулятора предсердного потока от Occlutech (Турция). При этом 40 пациентам имплантировано устройство с фенестрацией размером 8 мм, а 13 пациентам — размером 10 мм. Через 12 месяцев, по данным эхокардиографии, у 92% пациентов фенестрация была проходима, у остальных 8% пациентов, по данным эхокардиографии, поток через фенестру достоверно не определялся, но клинических или эхокардиографических признаков ее окклюзии выявлено не было. Через 3 месяца давление заклинивания в легочных капиллярах в покое снизилось в среднем на 5 мм рт. ст. ($p = 0,0003$). Ни у одного пациента не развился инсульт и не произошло ухудшения функции правых отделов сердца или значительного повышения давления в ЛА. Шесть (11%) пациентов были госпитализированы в связи с ухудшением течения хронической СН, трое (6%)

умерли (1 пациент умер через 30 дней после имплантации от пневмонии с септициемией, 1 — через 29 дней от прогрессирующей СН и 1 пациент умер через 10 месяцев от терминальной стадии кардиоренального синдрома). У всех пациентов отмечалось улучшение функционального класса по NYHA, результатов теста шестиминутной ходьбы и качества жизни [24]. Через год в одном из медицинских центров, включенном в исследование PRELIEVE, была проведена оценка влияния имплантации AFR на годичную летальность (3,1/100 пациенто-лет), которая оказалась значимо ниже по сравнению с прогнозируемой выживаемостью (13,4/100 пациенто-лет, $p = 0,004$) [23].

В том же 2021 году G. Hansmann и соавторы представили результаты имплантации предсердного регулятора потока у троих детей с верифицированной рестриктивной кардиомиопатией и посткапиллярной ЛГ. В послеоперационном периоде у всех детей отмечались гемодинамические (снижение давления заклинивания ЛА на 7–8 мм рт. ст., снижение легочного сосудистого сопротивления) и клинические (повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение отеков) улучшения [25].

В настоящее время в Российской Федерации инженеры «Наномед (МедИнж)» создали прототип предсердного поток-регулируемого устройства (рис. 6). В рамках совместного исследования сотрудники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России готовятся к экспериментальной имплантации устройства животным с моделированной ЛАГ. В дальнейшем планируется проведение доклинических испытаний с применением разработанного предсердного поток-регулируемого устройства.

Результаты проведенных пилотных исследований и клинических наблюдений по имплантации AFR-устройств демонстрируют достоверный благоприятный эффект на показатели гемодинамики и улучшение клинической симптоматики по срав-

нению с исходными параметрами. AFR-устройства обладают такими преимуществами, как низкий риск тромботической окклюзии фенестры и миграции диска, возможность контролировать размер межпредсердного сообщения и хорошая способность к эндотелизации. Но применение данного устройства требует наличия опытного оператора в операционной бригаде.

Система межпредсердного шунтирования V-Wave Ventura

Помимо предсердных поток-регулируемых устройств для лечения левожелудочковой СН, не поддающейся консервативной терапии, разработана система межпредсердного шунтирования V-Wave Ventura. Она представляет собой протез, сконструированный на каркасе саморасширяющегося нитинолового стента в форме песочных часов. В стенте выделяют входную воронку, шейку (внутренний диаметр 5 мм) и выходную воронку (рис. 7) [26].

Имплантация устройства проводится под общей анестезией. Из правого бедренного венозного доступа с использованием рентгеноскопического и чреспищеводного эхокардиографического контроля выполняют транссептальную пункцию. После проведения транссептального катетера в ЛП производят его замену на интродьюсер 14F Mullins (Cook Medical, США). При помощи доставочной системы стент раскрывается таким образом, чтобы шейка устройства располагалась поперек овальной ямки и закреплялась на месте благодаря своей геометрии с более широкой входной воронкой, установленной в ЛП, и более широкой выходной воронкой в ПП. Входная воронка и шейка покрыты политетрафторэтиленом для облегчения ламинарного потока и ограничения роста тканей во время эндотелизации устройства. Выходная воронка содержит створки из свиного перикарда, регулирующие направление кровотока. Они остаются в открытом положении

Рисунок 6. Прототип российского предсердного поток-регулируемого устройства от компании «Наномед (МедИнж)»

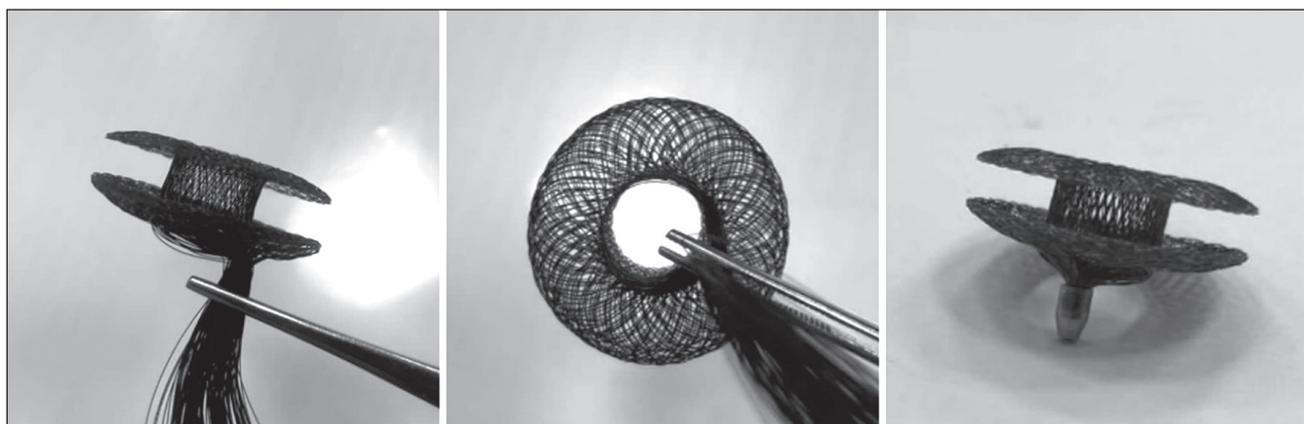
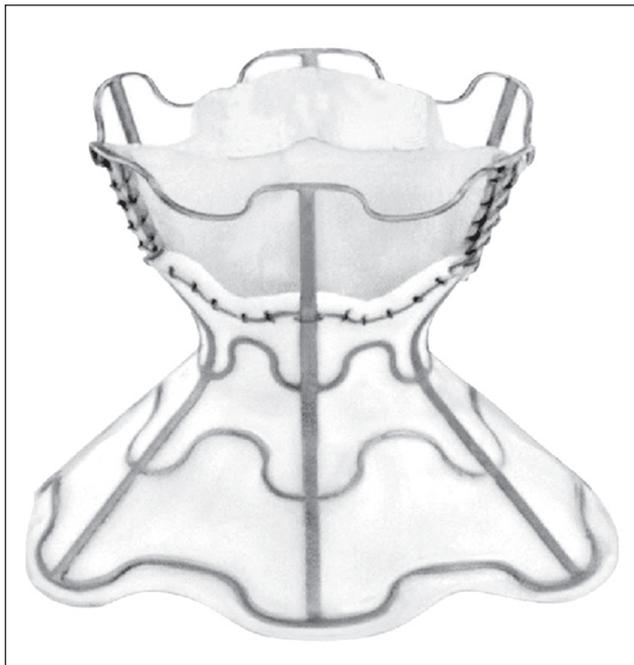


Рисунок 7. Система межпредсердного шунтирования V-Wave Ventura от компании V-Wave (Израиль) [26]



и закрываются, когда давление в ПП превышает давление в ЛП на 1–2 мм рт. ст., что предотвращает обратное шунтирование крови [26].

В 2016 году М. Del Trigo с коллегами опубликовали результаты своего когортного исследования по имплантации системы межпредсердного шунтирования V-Wave Ventura 10 пациентам. Все пациенты имели СН с низкой фракцией выброса и относились к III функциональному классу по классификации NYHA. Устройство было успешно имплантировано всем пациентам без осложнений. Среднее время процедуры составило 59 минут. Пациенты были выписаны на следующий день после имплантации. Один (10%) пациент был госпитализирован с желудочно-кишечным кровотечением в течение 1 месяца наблюдения; один (10%) пациент умер в результате непрекращающейся «аритмической бури» желудочковой тахикардии, которая привела к терминальной СН через 2 месяца после процедуры. Ни один пациент не был госпитализирован с ухудшением СН. Проведенное через 1 месяц чреспищеводное эхокардиографическое исследование показало, что все устройства были проходимы с лево-правым предсердным шунтированием без признаков тромбоза или миграции системы. Через 3 месяца по трансторакальной эхокардиографии сохранялась проходимость шунта, отмечалось значительное уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка ($p < 0,05$). У 7 из 9 пациентов (78%) было диагностировано улучшение функционального класса с III до II по

классификации NYHA, у 1 пациента (11%) — с III до I функционального класса, у еще одного пациента (11%) улучшение функционального класса выявлено не было. Согласно индексу статуса активности Дьюка и опроснику для больных кардиомиопатией Канзас-Сити отмечалось значимое улучшение качества жизни ($p = 0,0001$). Гемодинамические данные через 3 месяца наблюдения показали значительное снижение давления заклинивания легочных капилляров в среднем с 23 до 17 мм рт. ст. ($p = 0,035$) без изменений давления в ПП, среднего давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления [27].

Однако 2 года спустя J. Rodés-Cabau и соавторы было опубликовано новое исследование, включившее 38 пациентов с СН. При этом через 12 месяцев было выявлено 5 случаев (14%) окклюзии и 13 случаев (36%) стенозирования просвета устройства. Пациенты же с сохранившимся функционирующим межпредсердным шунтом имели более низкие долгосрочные показатели смертности, установки вспомогательного устройства левого желудочка или трансплантации сердца ($p = 0,001$). Наряду с этим по результатам исследования через 12 месяцев у них отмечалось снижение давления заклинивания легочных капилляров с $23,3 \pm 5,4$ мм рт. ст. до $18,0 \pm 4,0$ мм рт. ст. ($p = 0,011$) [26]. Данные приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что система межпредсердного шунтирования V-Wave Ventura, несмотря на все свои положительные результаты, в настоящее время имеет ряд недостатков, связанных с возможным частичным или полным закрытием устройства, что требует внесения изменения в структуру данного устройства и проведения с их использованием крупных исследований.

В связи с этим в 2018 году компания V-Wave получила одобрение регулирующих органов на проведение крупного клинического исследования под названием RELIEVE-HF. Оно представляет собой проспективное рандомизированное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование и оценивает влияние имплантируемого устройства V-Wave Ventura на сроки госпитализации пациентов с СН, течение заболевания и качество жизни пациентов. В октябре 2022 года исследование RELIEVE-HF завершило регистрацию, включив 508 пациентов из 11 стран мира. В настоящее время проводится клинический этап исследования [28].

Заключение

Таким образом, за последние десятилетия хирургический подход к эндоваскулярному паллиативному лечению тяжелой формы ЛАГ и ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, претерпел значительные изменения: от атриосептостомии до

имплантации, набирающих популярность в последнее время, специализированных устройств и стентов, которые в ближайшем будущем, возможно, станут основным эффективным и доказанным методом этапного лечения ЛАГ и хронической СН с высоким конечно-диастолическим давлением в левом желудочке. Однако для этого необходимо проведение крупных когортных рандомизированных исследований, которые позволят более точно оценить вклад разработанных устройств в лечение данной группы пациентов.

Финансирование / Funding

Данная работа подготовлена в рамках выполнения НИОКТР № 121031100305–9 на тему: «Разработка системы поддержки принятия решений прогноза развития отдаленных исходов венозных тромбоэмболических осложнений». / This work was prepared as part of the implementation of R&D No. 121031100305–9 on the topic: “Development of a decision support system for predicting the development of long-term outcomes of venous thromboembolic complications”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez-Rodriguez S, Ulrich S, Haas N et al. The creation of an interatrial right-to-left shunt in patients with severe, irreversible pulmonary hypertension: rationale, devices, outcomes. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(5):31. doi:10.1007/s11886-019-1118-8
2. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73–84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073
3. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer M, Badagliacca R, Berger R, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
4. Kim D, George MP. Pulmonary hypertension. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):413–423. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.002
5. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil J. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(7):1145–1153. doi:10.1002/ccd.27233
6. Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1983;51(9):1560–1561. doi:10.1016/0002-9149(83)90678-1
7. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1986;55(5):449–458. doi:10.1136/hrt.55.5.449
8. Алекаян Б. Г., Горбачевский С. В., Пурсанов М. Г., Дадабаев Г. М., Пардаев Д. Б., Нишоннов Н. А. Стентирование межпредсердной перегородки при идиопатической легочной гипертензии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016;58(5):287–290 [Alekyan BG, Gorbachevskiy SV, Pursanov MG, Dadabaev GM, Pardaev DB, Nishonov NA. Stent fenestration of atrial septum in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Russ J Thorac and Cardiovasc Surg.* 2016;58(5):287–290. In Russian].
9. Gorbachevsky SV, Belkina MV, Pursanov MG, Tkacheva AV, Vladimirskaia MA, Koroleva NI et al. Atrial septostomy as a long bridge to lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Surg.* 2012;53(2):11.
10. Malaczynska-Rajpal K, Araszkievicz A, Mularek-Kubzdela T. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: a beneficial effect on the control of rhythm abnormalities. *Cardiol J.* 2016;23(5):539–540. doi:10.5603/CJ.2016.0075
11. Stümper O, Gewillig M, Vettukattil J, Budts W, Chessa M, Chaudhari M et al. Modified technique of stent fenestration of the atrial septum. *Heart.* 2003;89(10):1227–1230. doi:10.1136/heart.89.10.1227
12. Aldoss O, Divekar A. Modified technique to create diabolito stent configuration. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):728–733. doi:10.1007/s00246-015-1339-6
13. Maschietto N, Baird C, Porras D. Percutaneous intraluminal downsizing of systemic-to-pulmonary artery shunts: a novel application of the Diabolito stent technique-Case series and description of the technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(3):471–476. doi:10.1002/ccd.28598
14. Dell’avvocata F, Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M. Home-made fenestrated amplatzer occluder for atrial septal defect and pulmonary arterial hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(2):127–129. doi:10.3724/SP.J.1263.2011.00127
15. Samuel BP, Al-Khatib Y, Peacock-McKenzie CEL, Girgis RE, Vettukattil JJ. Use of Occlutech fenestrated atrial septal defect occluder in ASD-associated pulmonary arterial hypertension. *Cardiology Today.* 2017;15(5):4.
16. McLennan D, Ivy D, J Morgan G. Transvenous implantation of the Occlutech atrial flow regulator: preliminary results from swine models. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(5):819–831. doi:10.1111/chd.12816
17. Patel MB, Samuel BP, Girgis RE, Parlmer MA, Vettukattil JJ. Implantable atrial flow regulator for severe, irreversible pulmonary arterial hypertension. *EuroIntervention.* 2015;11(6):706–709. doi:10.4244/EIJY15M07_08
18. Vanhie E, VandeKerckhove K, A Haas N, De Wolf D. Atrial flow regulator for drug-resistant pulmonary hypertension in a young child. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(6):830–834. doi:10.1002/ccd.29590
19. Sivakumar K, Rohitraj G, Rajendran M, Thivianathan N. Study of the effect of Occlutech atrial flow regulator on symptoms, hemodynamics, and echocardiographic parameters in advanced pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2021;11(1):2045894021989966. doi:10.1177/2045894021989966
20. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes A. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342–1356. doi:10.1002/ejhf.1858
21. Chahine J, Alvey H. Left Ventricular Failure. *StatPearls [Internet].* 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537098/>
22. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942–954. doi:10.1093/eurheartj/ehv512
23. Bakhshaliyev N, Celikkale İ, Enhoş A, Karaçöp E, Uluganyan M, Özdemir R. Impact of atrial flow regulator (AFR) implantation on 12-month mortality in heart failure: insights from a single site in the PRELIEVE study. *Herz.* 2022;47(4):366–373. doi:10.1007/s00059-021-05063-w

24. Paitazoglou C, Bergmann M, Özdemir R, Pfister R, Bartunek J, Kilic T et al. One-year results of the first-in-man study investigating the atrial flow regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):800–810. doi:10.1002/ejhf.2119

25. Hansmann G, Sabiniewicz A, Sabiniewicz R. Atrial flow regulator for postcapillary pulmonary hypertension: first-in-human transcatheter AFR device implantations in RCM. *JACC Case Rep.* 2022;4(14):878–884. doi:10.1016/j.jaccas.2022.05.010

26. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos I, Ben Gal T, Nombela-Franco L, García Del Blanco B et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(22):2300–2310. doi:10.1016/j.jcin.2018.07.001

27. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2016;387(10025):1290–1297. doi:10.1016/s0140-6736(16)00585-7

28. RELIEVE-HF clinical study [cited 2023 Feb 04]. Available from: <https://www.relieve-hf.info/>

Информация об авторах

Горбатьих Артём Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией интервенционной хирургии, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4017–4198, e-mail: a.gorbatyh@mail.ru;

Мананников Денис Александрович — ординатор по специальности «Рентгеноэндоскопические диагностика и лечение» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5588–7484, e-mail: manannikov.de@gmail.com;

Ленинг Кирилл Сергеевич — ординатор по специальности «Рентгеноэндоскопические диагностика и лечение» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2347–2380, e-mail: c5c5c555@mail.ru;

Прохорихин Алексей Андреевич — кандидат медицинских наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3247–8290, e-mail: aa.prohorihin@gmail.com;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarevdd@yandex.ru;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1214–0150, e-mail: machern@mail.ru;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6954–7096, e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, директор института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Artem V. Gorbatykh, Candidate of Medical Sciences, Head of the Research Laboratory of Interventional Surgery, Doctor of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–4017–4198, e-mail: a.gorbatyh@mail.ru;

Denis A. Manannikov, Resident in the Specialty “X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–5588–7484, e-mail: manannikov.de@gmail.com;

Kirill S. Lening, Resident in the Specialty “X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2347–2380, e-mail: c5c5c555@mail.ru;

Aleksei A. Prokhorikhin, Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3247–8290, e-mail: aa.prohorihin@gmail.com;

Dmitriy D. Zubarev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarevdd@yandex.ru;

Mikhail A. Chernyavskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Department of Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–1214–0150, e-mail: machern@mail.ru;

Natal'ya S. Goncharova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Cardiomyopathy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–6954–7096, e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru;

Ol'ga M. Moiseeva, Doctor of Medical Sciences, Director of Heart and Vessels Institute, Head and Chief Researcher of the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.61:616.12-008.331.1:616-073.756.8



Предикторы сохранения объема почечной паренхимы после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии

Н. И. Рюмшина, И. В. Зюбанова, О. В. Мусатова,
О. В. Мочула, М. А. Манукян, А. Е. Сухарева,
К. В. Завадовский, А. Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Контактная информация:

Рюмшина Надежда Игоревна,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
ул. Киевская, д. 111а, г. Томск,
Россия, 634012.
E-mail: n.rumshina@list.ru

Статья поступила в редакцию
22.02.23 и принята к печати 17.04.23.

Резюме

Цель исследования — определение показателей, совокупность которых у пациента с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) поможет спрогнозировать сохранность объема почечной паренхимы, оцененной с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), через год после ренальной денервации (РДН). **Материалы и методы.** В исследование вошли 66 пациентов с РАГ (средний возраст $57,6 \pm 9,4$ года). Проанализированы данные анамнеза, МРТ почек, результаты суточного мониторинга артериального давления (АД), липидного профиля, сывороточных маркеров почечной дисфункции, исходные и через 1 год после РДН. Группу с сохранным объемом паренхимы почек составили 30 пациентов, в группу со снижением объема паренхимы почек вошли 36 пациентов. МРТ почек выполняли на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Объемы почек рассчитывали по формуле эллипсоида (Total kidney volume, ТКV) и по модифицированной формуле эллипсоида — объем коркового слоя (Total Cortex Volume, TCortexV). Кроме того, для анализа предложены индексы объемов паренхимы почек, скорректированные на рост: $htTKV = TKV/height^{2.7}$ и $htTCortexV = TCortexV/height^{2.7}$. **Результаты.** По данным однофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что статистически значимыми предикторами сохранения объема паренхимы почек через 1 год после РДН являются меньшие исходные значения $htTKV$ ($p = 0,02$) и $htTCortexV$ ($p = 0,033$), отсутствие сахарного диабета 2-го типа ($p = 0,03$), меньший уровень пульсового АД ($p = 0,013$) и более молодой возраст на момент РДН ($p = 0,03$). Многофакторный регрессионный анализ, учитывающий все переменные, показал, что в модель логистической регрессии вошли следующие независимые предикторы сохранения объема паренхимы почек через 1 год после РДН: возраст на момент РДН (отношение шансов (ОШ) 1,06 (доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,13)), отсутствие хронической болезни почек (ХБП) (ОШ 0,08 (ДИ 0,02–0,46)), $htTCortexV$ (ОШ 0,89 (ДИ 0,82–0,96)), пульсовое АД (ОШ 0,94 (ДИ 0,91–0,99)), индекс массы тела (ИМТ) (ОШ 0,95 (ДИ 0,85–1,07)). **Заключение.** К предикторам сохранения объема почечной паренхимы относятся: меньший возраст на момент РДН, отсутствие ХБП, более низкие значения $htTCortexV$, вычисленные по данным МРТ, меньшие значения пульсового АД и ИМТ. Эти параметры могут использоваться для отбора пациентов с РАГ перед проведением РДН.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, магнитно-резонансная томография, пульсовое давление, htTKV, htTCortexV, нефропротективный эффект

Для цитирования: Рюмишина Н. И., Зюбанова И. В., Мусатова О. В., Мочула О. В., Манукян М. А., Сухарева А. Е., Заводовский К. В., Фальковская А. Ю. Предикторы сохранения объема почечной паренхимы после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):467–480. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-467-480. EDN: ARUVSG

Predictors of the preservation of renal parenchyma volume after renal denervation in patients with resistant hypertension according to magnetic resonance imaging

N. I. Ryumshina, I. V. Zyubanova, O. V. Musatova, O. V. Mochula, M. A. Manukyan, A. E. Sukhareva, K. V. Zavadovsky, A. Yu. Falkovskaya
Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Nadezhda I. Ryumshina,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center,
111a Kyiv str., Tomsk, 634012 Russia.
E-mail: n.rumshina@list.ru

Received 22 February 2023;
accepted 17 April 2023.

Abstract

Objective. To define the indicators that allow predicting the preservation of the volume of the renal parenchyma according to magnetic resonance imaging (MRI) data in resistant arterial hypertension (RHT) one year after renal denervation (RDN). **Design and methods.** The study included 66 patients with RHT (average age $57,6 \pm 9,4$ years). Anamnesis, renal MRI data, results of the 24-h ambulatory blood pressure (BP) monitoring, lipid profile, serum markers of renal dysfunction initial and 1 year after RDN were analyzed. The group with preserved renal parenchyma volume consisted of 30 patients; the group with reduced renal parenchyma volume included 36 patients. Renal MRI was performed with the use of a 1,5 T device. Kidney volumes were calculated by the ellipsoid formula (Total kidney volume, TKV) and by the modified ellipsoid formula — the volume of the cortical layer (Total Cortex Volume, TCortexV). In addition, indices of renal parenchyma volumes adjusted for height are proposed for analysis: $htTKV = TKV/height^{2,7}$ and $htTCortexV = TCortexV/height^{2,7}$. **Results.** Univariate logistic regression analysis showed that statistically significant predictors of the preservation of renal parenchyma volume 1 year after RDN are lower initial values of htTKV ($p = 0,02$) and htTCortexV ($p = 0,033$), absence of diabetes mellitus type 2 ($p = 0,03$), lower pulse BP ($p = 0,013$) and younger age at the time of RDN ($p = 0,03$). Multivariate regression analysis, taking into account all variables, showed that the logistic regression model included the following independent predictors of renal parenchyma volume retention 1 year after RDN: age at the time of RDN (odds ratio (OR) 1,06 (confidence interval (CI) 0,99–1,13)), absence of chronic kidney disease (CKD) (OR 0,08 (CI 0,02–0,46)), htTCortexV (OR 0,89 (CI 0,82–0,96)), pulse BP (OR 0,94 (CI 0,91–0,99)), body mass index (BMI) (OR 0,95 (CI 0,85–1,07)). **Conclusions.** Predictors of the preservation of renal parenchyma volume include: lower age at the time of RDN, absence of CKD, lower values of htTCortexV calculated from MRI data, lower values of pulse blood pressure and BMI. These parameters can be used for the selection of patients with RHT for the RDN.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, magnetic resonance imaging, pulse blood pressure, htTKV, htTCortexV, nephroprotective effect

For citation: Ryumshina NI, Zyubanova IV, Musatova OV, Mochula OV, Manukyan MA, Sukhareva AE, Zavadovsky KV, Falkovskaya AYu. Predictors of the preservation of renal parenchyma volume after renal denervation in patients with resistant hypertension according to magnetic resonance imaging. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):467–480. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-467-480. EDN: ARUVSG

Введение

Исследования в области диагностики состояния органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ), которые определяют осложнения со стороны различных систем организма, в настоящее время актуальны из-за высокого уровня заболеваемости и смертности от АГ [1]. Патогенетическая связь АГ с повреждением почек обусловлена рядом факторов: активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатoadреналовой системы, возникновением артериальной жесткости, а также наличием генетической предрасположенности. Данные изменения приводят к повреждению эндотелия почечных сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию почечной ткани. В результате возникают гипертрофическое и ишемическое повреждение гломерулярного аппарата и прогрессирующее снижение функции почек [2]. Несмотря на очевидный прогресс патогенетически ориентированной фармакотерапии, у значительной части пациентов с АГ контроль уровня артериального давления (АД) остается неоптимальным. В 2009 году были представлены первые результаты инвазивного метода лечения АГ ренальной денервации (РДН) [3]. Суть метода заключается во вмешательстве в патогенетическое звено АГ, а именно в деструкции симпатических волокон почечных артерий с последующим снижением симпатической гиперактивности. Впрочем, в последующие годы были получены неоднозначные результаты РДН, что требует дальнейшего поиска факторов, влияющих на эффективность РДН. Была доказана безопасность РДН, оцененная по лабораторным данным, показавшая отсутствие нарушений функции почек [4]. Однако данные об анатомической сохранности почек после РДН представлены скудно, а динамическое наблюдение, как правило, ограничивается 6 и 12 месяцами. В свою очередь современные возможности инструментальных методов диагностики позволяют выявлять структурные изменения почек, такие как фиброз и гиперплазия, предшествующие функциональным показателям. Так, магнитно-резонансная томография (МРТ) за счет высокой тканевой дифференциации имеет преимущество среди инструментальных методов (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография) в диагностике патологии паренхимы почек, в частности в выявлении нарушения соотношения коркового и мозгового слоев почек [5]. При этом большинство работ по использова-

нию МРТ почек у пациентов с АГ направлены на исключение вторичного характера гипертензии. В предыдущих работах нашего коллектива было показано, что МРТ перед проведением РДН позволяет с высокой точностью дифференцировать ветви почечных артерий и запланировать ход предстоящего оперативного вмешательства [6], а в динамическом наблюдении с помощью МРТ с контрастным усилением было доказано отсутствие воспалительного неоангиогенеза и реиннервации почечных артерий за счет сохранения фиброза в месте аблаций [7]. Исследований, посвященных изменениям состояния почечной паренхимы в динамике после выполнения РДН, среди русскоязычной и англоязычной литературы не представлено.

Таким образом, **целью** настоящего **исследования** стал поиск показателей, совокупность которых у пациента с резистентной АГ (РАГ) поможет уточнить сохранение объема почечной паренхимы, оцененной с помощью МРТ, через год после РДН.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

В данное одноцентровое ретроспективное исследование вошли пациенты с РАГ, находившиеся на госпитализации в период с 2013 по 2021 год. Резистентность к медикаментозному лечению устанавливалась согласно критериям Европейского и Российского кардиологических обществ [8, 9]: сохранение высокого АД по данным суточного мониторинга на фоне приема 3 и более антигипертензивных препаратов. Приверженность к лечению оценивалась по данным устного опроса пациента. Для исключения вторичного генеза АГ был проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований согласно действующим клиническим рекомендациям [8]. Для оценки состояния органов-мишеней АГ были проведены МРТ сердца с контрастированием, МРТ головного мозга, УЗИ сердца, сонных и почечных артерий. В соответствии с научным протоколом перед проведением и через один год после РДН всем пациентам была выполнена МРТ почек.

Критерии исключения из исследования: отсутствие исходного МР-исследования почек или МР-исследования через 1 год, наличие злокачественных новообразований, системного воспалительного процесса, травма почек в анамнезе, отказ от участия в исследовании, наличие противопоказаний для проведения МРТ (наличие имплантируемых электронных приборов, ферромагнитных/электронных

имплантатов в среднем ухе, сосудистых клипс на сосудах мозга и другое). Из исследуемой выборки были сформированы две группы: 1) со снижением объема паренхимы почек через 1 год после проведения РДН ($\geq 1\%$ от исходного объема) [10, 11]; 2) с сохранным количеством паренхимы (при снижении объема паренхимы почек менее 1% от исходного, или без динамики объема).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 60 от 02.03.2010), выполнен согласно стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в научном исследовании.

Магнитно-резонансная томография

Подробное описание протокола МРТ почек было опубликовано нами ранее [12]. Вкратце: исследование выполняли на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла (Titan Vantage, Toshiba Medical, 2010), были получены коронарные и аксиальные изображения, взвешенные по T1 и по T2, а также с подавлением сигнала от жировой ткани. Для изучения состояния почечных артерий применялся режим бесконтрастной МР-ангиографии (время-пролетный режим, TOF). Обработку изображений выполняли с использованием программных средств eFilm 3.4 (MergeHealth, 2010) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020) на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика». Объемы почек рассчитывали по формуле эллипсоида и суммировали для получения общего объема почек (Total kidney volume, TKV). Объем коркового слоя (Total Cortex Volume, TCortexV) определяли по модифицированной формуле эллипсоида. Поскольку размеры почек находятся в прямой зависимости от антропометрических данных, для анализа нами были предложены индексы объемов паренхимы почек, скорректированные на рост: $htTKV = TKV/height^{2.7}$ и $htTCortexV = TCortexV/height^{2.7}$ [12], продемонстрировавшие тесные корреляционные связи с лабораторными маркерами фильтрационной функции почек.

Лабораторная оценка функции почек

Функцию почек определяли по уровню креатинина крови с использованием модульной платформы для биохимического анализа «Cobas® 6000» (Roche Diagnostics International Ltd.) кинетическим методом (метод Яффе). Референсные значения у женщин 53–97 мкмоль/л, у мужчин 61–123 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась согласно формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Концентрацию циста-

тина С в сыворотке крови измеряли методом количественного твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (Human Cystatin C ELISA, BioVendor Laboratory Medicine, Inc.). Референсные значения у женщин 650–850 нг/мл, у мужчин 740–1000 нг/мл.

Определение липидного спектра

Содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 6000 с 501 (Roche Diagnostics, Япония). Для определения холестерина липопротеинов низкой плотности использовали расчетный метод Фридвальда (при условии, что триглицериды менее 4,5 ммоль/л). Достижение целевого уровня липопротеинов низкой плотности считали 1,8 ммоль/л при риске 3, 1,4 ммоль/л для риска 4.

Определение артериального давления

Офисное АД измеряли стандартным методом; суточное мониторирование АД выполняли системами автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) и VpLab (ООО «Петр Телегин», Россия), основанными на осциллометрическом методе. Пульсовое АД рассчитывалось как разница между систолическим и диастолическим АД, принималось как повышенное при значении ≥ 60 мм рт. ст. При снижении систолического АД по данным суточного мониторирования на 10 и более мм рт. ст. через 1 год после РДН пациент определялся как респондер (ответчик). При снижении систолического АД по данным суточного мониторирования менее 10 мм рт. ст. или при повышении систолического АД через 1 год после РДН пациент определялся как нереспондер (неответчик).

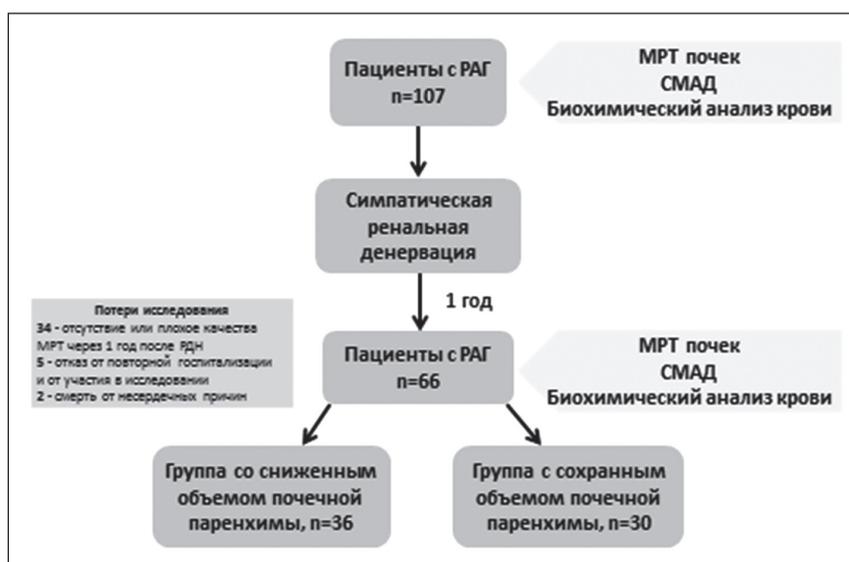
Ренальная денервация

РДН проводили методом радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий с использованием четырех видов абляционных катетеров согласно инструкции производителя: 1) MarinR 5F с генератором АТАКР-II (Medtronic, США, n = 4); 2) Symplicity Flex4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic, США, n = 37); 3) Symplicity Spyral (Medtronic, США, n = 22) и Vessix Reduce (Boston Scientific Corporation, n = 3).

Статистическая обработка

Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с нормальным распреде-

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: РАГ — резистентная артериальная гипертензия; МРТ — магнитно-резонансная томография; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; РДН — ренальная денервация.

лением использовали среднее с указанием стандартного отклонения ($m \pm Sd$), для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный интервал ($Me (Q1; Q3)$). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, поскольку сравниваемые параметры имели как нормальное, так и отличное от нормального распределение. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для оценки влияния признака применялся однофакторный анализ с определением отношения шансов и 95% доверительного интервала. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программного обеспечения Statistica version 10.0 (DELL, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.9.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Выполнен ретроспективный анализ МР-томограмм почек и почечных артерий 107 пациентов с неконтролируемым течением АГ; из них 34 пациента были исключены из анализа из-за отсутствия или плохого качества МРТ через 1 год после РДН. Пять пациентов отказались от повторной госпита-

лизации и участия в исследовании, двое умерли от несердечных причин. Таким образом, в настоящий анализ вошли данные МРТ почек, результаты суточного мониторирования АД, сывороточных маркеров почечной дисфункции через 1 год после РДН 66 пациентов. Схема исследования представлена на рисунке 1.

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в анализ, представлена в таблице 1. Группу с сохранным ТКВ через 1 год после РДН составили 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте $54,9 \pm 9,8$ лет. В группу со снижением объема паренхимы почек через 1 год после РДН вошли 36 пациентов (13 мужчин и 23 женщины).

В исследуемой группе 49% пациентов являются пожилыми (старше 60 лет), более половины — женщины. Почти все пациенты имели лишний вес и более 70% имели ожирение разной степени выраженности, один пациент имел нормальный индекс массы тела (ИМТ) (менее 25). Как осложнение основного заболевания у всех пациентов отмечалась хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Поражение по крайней мере одного органа-мишени было обнаружено у 56 пациентов (85%). Пациенты со снижением ТКВ были статистически значимо ($p = 0,03$) старше $59,9 \pm 8,5$ лет, по сравнению с лицами, составившими первую группу. Респондерами по снижению АД более 10 мм рт. ст. через 1 год после РДН в общей группе оказались 68% пациентов, зависимости между сохранением ТКВ и ответом на РДН не было выявлено ($\phi^2 = 0,083$, $p = 0,77$). Хроническая болезнь почек (ХБП) разной степени выраженности диа-

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Значение			
	Вся выборка (n = 66)	Сохранение TKV (n = 30)	Снижение ТКВ (n = 36)	p-value
Возраст, годы	57,6 ± 9,4	54,9 ± 9,8	59,9 ± 8,5	0,03
Мужчины, n (%)	25 (38 %)	12 (40 %)	13 (36 %)	0,75
Длительность гипертензии, годы	20 (11; 32)	20 (10; 30)	19 (11,5; 34,5)	0,59
24-ч САД, мм рт. ст.	160,1 ± 16	158,7 ± 15,1	161,4 ± 16,7	0,49
24-ч ДАД, мм рт. ст.	89,7 ± 16,5	92,97 ± 16,8	87 ± 16,1	0,15
Пульсовое АД, мм рт. ст.	70,4 ± 14,8	65,7 ± 13,9	74,4 ± 14,6	0,02
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29), n (%)	14 (21 %)	7 (23 %)	7 (19 %)	0,7
Ожирение I класс (ИМТ 30–34), n (%)	21 (32 %)	11 (37 %)	10 (28 %)	0,4
Ожирение II класс (ИМТ 35–39), n (%)	20 (30 %)	8 (27 %)	12 (33 %)	0,6
Ожирение III класс (ИМТ > 40), n (%)	10 (15 %)	4 (13 %)	6 (17 %)	0,71
Сосудистые события в анамнезе, n (%)	14 (21 %)	5 (17 %)	9 (25 %)	0,41
ГЛЖ, n (%)	56 (85 %)	25 (83 %)	31 (86 %)	0,76
Курение, n (%)	8 (12 %)	5 (16 %)	3 (8 %)	0,3
СД2, n (%)	34 (52 %)	11 (37 %)	23 (63 %)	0,03
ХБП, n (%)	16 (23 %)	4 (13 %)	12 (33 %)	0,06
Респондеры по САД, n (%)*	45 (68 %)	21 (70 %)	23 (64 %)	0,99
ОХС, ммоль/л	4,97 ± 1,2	4,91 ± 1,4	5,02 ± 1,06	0,73
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,25; 2,31)	1,46 (1,21; 2,03)	1,66 (1,46; 2,47)	0,32
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,84; 1,23)	0,89 (0,82; 1,10)	1,07 (0,88; 1,23)	0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 1,02	2,69 ± 1,1	2,69 ± 0,99	0,99
Креатинин, мкмоль/л	89,8 ± 23,1	86,6 ± 16,0	77,2 ± 11,8	0,31
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71,6 ± 18,9	74,5 ± 15,6	69,2 ± 21,14	0,17
Цистатин С, нг/мл	722,8 ± 279,8	648,1 ± 209,2	794,1 ± 322,5	0,26
Вид катетера РДН				
Marin5R	4 (6 %)	3 (10 %)	1 (3 %)	0,22
Symplicity Flex	37 (56 %)	15 (50 %)	22 (61 %)	0,37
Symplicity Spyrax	22 (33 %)	9 (30 %)	13 (36 %)	0,6
Vessix	3 (5 %)	3 (10 %)	0	0,05

Примечание: ТКВ — общий объем почек; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; РДН — ренальная денервация; * — через 12 месяцев после ренальной денервации. Данные представлены в виде абсолютных значений и частот (n, %) как среднее ± стандартное отклонение (m ± Sd) или медиана и межквартильный интервал (Me (Q1; Q3)).

Таблица 2

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА
НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Группа препаратов	Value			p-value
	Вся выборка (n = 66)	Сохранный ТКВ (n = 30)	Сниженный ТКВ (n = 36)	
Количество антигипертензивных препаратов	4,4 ± 1,2	4,6 ± 1,2	4,2 ± 1,1	NS
ИАПФ	40 (61 %)	17 (57 %)	23 (64 %)	NS
БРА	24 (36 %)	12 (40 %)	12 (33 %)	NS
БКК	53 (80 %)	23 (77 %)	30 (83 %)	NS
Диуретики	65 (98 %)	30 (100 %)	35 (97 %)	NS
ББ	39 (59 %)	19 (63 %)	20 (56 %)	NS
Статины	54 (82 %)	22 (73 %)	32 (89 %)	NS
Блокаторы α1- и α2- АР	24 (36 %)	13 (43 %)	11 (31 %)	NS

Примечание: ТКВ — общий объем почек; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ББ — бета-блокаторы; АР — адренорецепторы; NS — not significant. Данные представлены в виде абсолютных значений и частот (n, %) как среднее ± стандартное отклонение (m ± Sd).

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА ПОЧЕК В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ
ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Показатель	Исходно	1 год после РДН	Δ	p-value
ТКВ, см ³	369,0 ± 94,6	359,4 ± 98,2	-9,6 ± 52,2	0,14
htТКВ	92,9 ± 18,0	90,4 ± 17,97	-2,6 ± 12,9	0,11
TCortexV, см ³	122,7 ± 42,1	110,04 ± 36,3	-12,7 ± 32,5	0,002
htTCortexV	30,9 ± 9,2	27,9 ± 8,5	-3,01 ± 8,02	0,003

Примечание: РДН — ренальная денервация; ТКВ — общий объем почек; htТКВ — общий объем почек, индексированный на рост; TCortexV — общий объем коркового слоя почек; htTCortexV — общий объем коркового слоя почек, индексированный на рост. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (m ± Sd).

гностировалась у 16 пациентов, из них у 14 имела смешанный генез (гипертензивно-диабетический), у двух — как исход РАГ. Гликемический статус не оказывал значимого влияния на прогрессирование ХБП и снижение объема паренхимы почек (p = 0,4). По степени снижения АД группы не различались. Однако группа со снижением ТКВ характеризовалась исходно более высоким уровнем пульсового АД (φ² = 5,59, p = 0,018), сравнение по остальным факторам риска не выявило значимых статистических различий.

Лекарственная терапия РАГ проводилась согласно современным рекомендациям Российского кардиологического общества [1] и статистически не различалась в обеих группах (табл. 2). В исследуе-

мой группе не было выявлено различий в терапии в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2-го типа (СД2). Стоит отметить, что группы статистически различались по наличию СД2. Однако влияние СД2 на снижение объема почечной паренхимы довольно слабое (φ² = 2,71, p = 0,03).

Результаты магнитно-резонансной томографии почек

Среднее время между первым и вторым МР-исследованием почек составило 402,8 ± 71,3 дня. Средние значения общего и индексированного ТКВ по данным МРТ исходно и через 1 год после РДН с обозначением разницы объемов (Δ) за год и межгрупповых различий представлены в таблице 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА

Показатель	htTKV	p-value	htTCortexV	p-value
Возраст	-0,22	NS	-0,19	NS
ИМТ	0,32	0,0076	0,06	NS
Длительность АГ	0,01	NS	0,02	NS
24-САД	0,23	NS	0,09	NS
24-ДАД	-0,07	NS	0,04	NS
Пульсовое АД	0,27	0,027	0,08	NS
pСКФ	0,51	0,00002	0,52	0,00001
Креатинин	-0,46	0,0003	-0,55	0,00001
Цистатин	-0,16	NS	-0,26	NS
ТГ	0,12	NS	-0,13	NS
ОХС	0,10	NS	0,12	NS
ХС ЛПВП	-0,23	NS	-0,18	NS
ХС ЛПНП	0,01	NS	-0,07	NS

Примечание: htTKV — общий объем почек, индексированный на рост; htTCortexV — общий объем коркового слоя почек, индексированный на рост; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; NS — not significant.

В течение года наблюдения общий объем паренхимы почек имел тенденцию к уменьшению, главным образом, за счет значительного уменьшения коркового слоя почек ($p < 0,01$).

Ассоциация исходного объема паренхимы почек с клиническими и лабораторными показателями

Проведенный корреляционный анализ выявил прямые и обратные взаимосвязи объемов почек с факторами риска. Подробно количественные параметры представлены в таблице 4. Наиболее сильные отрицательные корреляции были выявлены между индексированными объемами почек и уровнем сывороточного креатинина ($p < 0,05$). Кроме того, мы получили прямую слабой силы корреляцию htTKV с пульсовым АД ($r = 0,30$, $p = 0,027$).

Прогностическая значимость показателей объема почек магнитно-резонансной томографии

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа (табл. 5) установлено, что статистически значимыми предикторами сохранения объема паренхимы почек через 1 год после РДН являются следующие количественные и качественные признаки: меньшие исходные значения htTKV ($p = 0,02$) и htTCortexV ($p = 0,033$), отсутствие СД2 ($p = 0,03$), меньший уровень пульсового АД ($p = 0,013$) и более молодой возраст на момент РДН ($p = 0,03$). По данным ROC-анализа площади

под кривой (AUC) данных показателей составили: htTKV — 0,671 ($p = 0,011$), htTCortexV — 0,609 ($p = 0,115$), отсутствие СД2 — 0,636 ($p = 0,049$), пульсовое АД — 0,673 ($p = 0,010$), возраст на момент РДН — 0,657 ($p = 0,021$). Поскольку htTKV и htTCortexV имеют сильную прямую корреляционную связь, использовать их вместе в многофакторном анализе нельзя. Показатель htTKV был исключен. Многофакторный регрессионный анализ, учитывающий все переменные, показал, что в модель логистической регрессии вошли следующие независимые предикторы сохранения объема паренхимы почек через 1 год после РДН: возраст на момент РДН, отсутствие ХБП, htTCortexV, пульсовое АД, ИМТ (табл. 5). Функциональная связь показателей модели в допустимых пределах (статистики коллинеарности: VIF 1.14–1.48, толерантность 0,67–0,88). Информационные метрики модели логистической регрессии: $p = 0,0002$; коэффициент псевдо-рандомизации Найджелкерка $R^2 = 0,405$; девиантность = 67,1; AIC = 79,1. При выполнении ROC-анализа было установлено, что данная модель логистической регрессии имеет площадь под кривой (AUC) = 0,827 и позволяет прогнозировать сохранение объема почечной паренхимы через год после выполнения РДН с чувствительностью 78%, специфичностью 73% и диагностической точностью 75% (рис. 2) и имеет следующие операционные характеристики: положительная прогностическая ценность — 80,6%,

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Показатель	ОШ	ДИ (95 %)	p-value
Однофакторный анализ			
24-САД	0,99	0,96–1,02	0,49
24-ДАД	1,02	0,99–1,06	0,14
Пульсовое АД	0,96	0,92–0,99	0,013
Возраст	0,94	0,89–0,99	0,03
ИМТ	0,97	0,88–1,06	0,49
htTKV	0,97	0,94–0,99	0,02
htTCortexV	0,94	0,89–0,99	0,033
СД2	3,06	1,12–8,36	0,03
ХБП	0,31	0,09–1,09	0,05
Мужской пол	1,18	0,44–3,19	0,75
Курение	2,22	0,48–10,2	0,30
Длительность АГ	0,98	0,95–1,03	0,59
Креатинин	0,98	0,96–1,01	0,29
pСКФ	1,02	0,99–1,04	0,16
Цистатин	0,99	0,99–1,01	0,07
ОХС	0,93	0,62–1,39	0,73
ХС ЛПНП	1,00	0,50–1,99	0,99
ХС ЛПВП	0,17	0,01–4,09	0,15
ТГ	1,06	0,68–1,65	0,78
Прием статинов	0,34	0,09–1,28	0,10
Достижение целевого уровня ЛПНП	0,44	0,13–1,54	0,19
Многофакторный анализ			
htTCortexV	0,89	0,82–0,96	0,0056
Пульсовое АД	0,94	0,91–0,99	0,0282
ХБП	0,08	0,02–0,46	0,0041
Возраст	1,06	0,99–1,13	0,084
ИМТ	0,95	0,85–1,07	0,41

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; htTKV — общий объем почек, индексированный на рост; htTCortexV — общий объем коркового слоя почек, индексированный на рост; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ХБП — хроническая болезнь почек; АГ — артериальная гипертензия; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

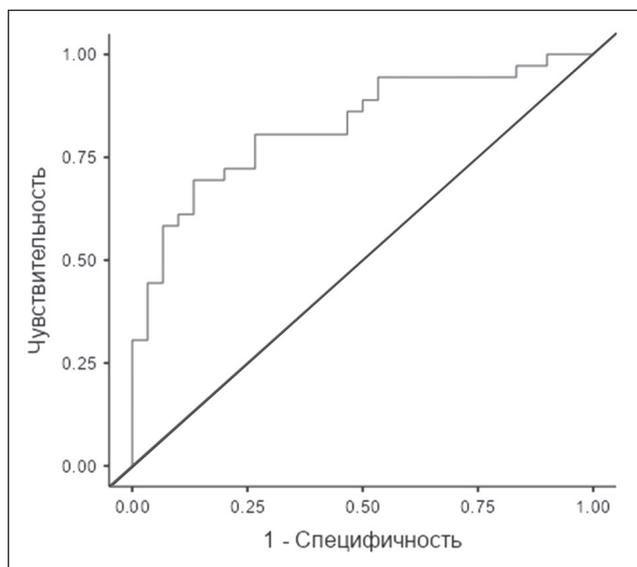
отрицательная прогностическая ценность — 60,0%; положительное отношение правдоподобия — 1,04.

Обсуждение

В данной работе впервые был выполнен анализ данных МРТ почек в аспекте органопротективного эффекта РДН. Основным результатом проведенного исследования является выявление фенотипа пациента с РАГ, для которого лечение РДН наиболее веро-

ятно будет оказывать не только симпатолитическое и гипотензивное влияние, но и нефропротективный эффект. Согласно однофакторному логистическому регрессионному анализу, к предикторам сохранения объема функциональной паренхимы почек через год после РДН относятся htTKV и htTCortexV, вычисленные по данным МРТ, пульсовое АД, отсутствие СД2, возраст на момент РДН. По данным многофакторного анализа, в модель логистической

Рисунок 2. ROC-кривая диагностической информативности модели многофакторного регрессионного анализа в прогнозе сохранения паренхимы почек через год после выполнения ренальной денервации



регрессии вошли следующие независимые предикторы сохранения объема паренхимы почек через 1 год после РДН: возраст на момент РДН, отсутствие ХБП, htTCortexV, пульсовое АД, ИМТ.

Пациенты с РАГ зачастую характеризуются высокой коморбидностью, поэтому тщательная инструментальная диагностика органов-мишеней необходима для составления полной картины гипертензивных изменений органов и систем. В то время как структурно-функциональное состояние сердца обычно оценивается с помощью эхокардиограммы и МРТ [1], объемы почечной паренхимы не входят в рутинную диагностику пациентов с АГ. МРТ используется в основном для исключения патологии почечных артерий или патологии надпочечников. Мы впервые предложили оценивать объемы паренхимы почек методом бесконтрастной МРТ. С помощью предлагаемых МРТ-показателей — htTKV и htTCortexV — без контрастного усиления можно легко оценить как общий, так и кортикальный объемы почек, имеющие сильную корреляцию с функциональными маркерами. Динамическая оценка отдаленных точек с помощью МРТ имеет преимущество за счет отсутствия лучевой и контрастной нагрузки на организм.

Поскольку изменения объемов почечной паренхимы были предложены нами в качестве дополнительного биомаркера при оценке и прогнозировании поражения почек, важно получить объемы более точные, чем те, которые может обеспечить ультразвук. Так, например, объемы почек, полученные по данным МРТ, были взяты за основу для разработки

формулы для расчета объема почечной коры с помощью УЗИ [13], что показывает большую точность измерений, полученных на МР-томограммах.

Несмотря на очевидный прогресс патогенетически ориентированной фармакотерапии, у значительной части пациентов контроль уровня АД остается неоптимальным. Нередко причиной этого оказывается слабая приверженность пациентов к фармакологической терапии и к изменению образа жизни. Часто пациенты вынуждены ежедневно принимать до 5 разных гипотензивных препаратов, что существенно снижает качество жизни [14]. Так, в изучаемой нами группе количество антигипертензивных препаратов составило $4,4 \pm 1,2$. Впрочем, нередки случаи истинной резистентности к лечению, когда необходимо дополнять лекарственную терапию инвазивным подходом. При этом эффективность и безопасность РДН подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований [15], а также в наблюдательных исследованиях [16–27]. В Консенсусе Российского кардиологического общества по лечению РАГ 2020 года рекомендовано для контроля функции почек после РДН каждые 6 месяцев определять уровень креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации, калия, общий анализ мочи, отношение альбумин/креатинин [28]. Нам видится необходимым дополнить лабораторную оценку инструментальной. Мы показали, что количественная МРТ-диагностика объема паренхимы почек в динамике наблюдения после РДН дает дополнительную информацию о состоянии почек. Мы выяснили, что, несмотря на сопоставимость по исходному уровню АД и степени его снижения через год после РДН, у половины пациентов объем функциональной паренхимы почек продолжает уменьшаться. Интересно отметить, что снижение функции почек через 6 месяцев после РДН было отмечено только у лиц с агрессивным снижением уровня АД [29]. Частично это могло быть следствием недостаточности времени для восстановления процессов ауторегуляции почечной гемодинамики на фоне снижения перфузионного давления. В наших предыдущих работах наблюдалась аналогичная динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации при выраженном снижении АД, однако она носила транзиторный характер с восстановлением функционального состояния почек уже через год после вмешательства с последующим сохранением этого эффекта в течение 3 лет наблюдения [30].

Обнаруженную нами стабилизацию объемов почек после РДН у лиц с изначально более низкими их значениями может объяснить вклад симпатической гиперактивации в процессы почечного повреждения. Вероятным механизмом сохранения

объема почечной паренхимы может служить замедление процессов фиброобразования и ангиосклероза внутрипочечных сосудов. Таким образом, вместо ускоренного процесса на фоне облигатных гипертензивных изменений почек темпы утраты нефронов приближаются к физиологическим показателям. Для этого процесса характерно нарастание ангиосклероза в сочетании с уменьшением количества функционирующих нефронов и снижением клубочковой функции [31], а увеличение содержания коллагена, кальцификация, гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов приводят к развитию гипертрофии артериальной стенки и повышению сосудистой жесткости [32].

Впрочем, нельзя однозначно утверждать, что у лиц старше 50 лет реже достигается адекватное снижение АД. Было показано, что РДН является безопасным и эффективным методом лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста (медиана возраста — 73 (70; 77) года) [33]. Как и в нашем исследовании, относительно молодой возраст является только одним из критериев успешности РДН при анатомической и функциональной сохранности почек.

Пульсовое АД является известным фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Повреждающее действие высокого пульсового АД в отношении почечных клубочков обусловлено хронической баротравмой, что определяет важность снижения этого показателя. Среди обследованных нами пациентов пульсовое АД было повышено (более 60 мм рт. ст.) как раз в группе со снижением объема паренхимы. Вполне вероятно, что высокие значения пульсового АД лимитируют реализацию благоприятных нефропротективных эффектов РДН, поскольку способствуют сохранению проведения пульсовых колебаний на микрососудистое русло клубочкового и канальцевого аппарата. Ранее было показано, что высокое пульсовое АД служило фактором прогрессивного снижения скорости клубочковой фильтрации через 2 года после РДН у больных с сочетанием РАГ и СД2 [35]. Кроме того, в нашем исследовании наблюдалась прямая корреляционная связь пульсового АД с htTKV ($r = 0,30$). Опосредованно повышение сосудистой жесткости позволяет выявить доплерография почечных сосудов, а именно — такой показатель, как индекс резистивности [36]. Однако изменение сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции — это начальные этапы пролиферации поражения почек, поэтому не всегда они могут быть выявлены стандартными маркерами почечной дисфункции [37]. Предлагаемые нами МРТ-показатели htTKV и htTCortexV отражают индивидуальные

анатомические размеры почек и в то же время тесно коррелируют с широко применяемыми биомаркерами почечной дисфункции.

Таким образом, несмотря на выраженную коморбидность пациентов, включенных в данное исследование (СД2, ХБП, ожирение, распространенный атеросклероз и так далее) с дополнительными повреждающими факторами на почки, снижение или полное устранение гиперсимпатической активности в результате РДН позволяет сохранить объем почечной паренхимы.

Заключение

К числу наиболее значимых предикторов сохранения объема почечной паренхимы относятся: меньший возраст на момент РДН, отсутствие ХБП, более низкие значения htTCortexV, вычисленные по данным МРТ, меньшие значения пульсового АД и ИМТ. Эти параметры могут использоваться для отбора пациентов с РАГ перед проведением РДН.

К перспективам дальнейших исследований следует отнести сравнение данных УЗИ почек и ультразвуковой доплерографии почечных сосудов с данными МРТ почек и почечных артерий. Также актуально включить в будущий анализ лабораторный показатель — альбумин-креатининовое соотношение в разовой порции мочи, который, согласно современным рекомендациям, является прогностически значимым в отношении прогрессирования почечной патологии.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность ординаторам Хунхиновой С. А., Вторушиной А. А., специалисту по медицинской статистике Марголис Н. Ю. за оказанную помощь при написании настоящей статьи. / The authors express their gratitude to residents Khunikhinova S. A., Vtorushina A. A., specialist in medical statistics Margolis N. Yu. for their assistance in writing this article.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шлякто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J

Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

2. Спиридонов А. Н., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626 [Spiridonov AN, Khudiakova AD, Striukova EN. Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626. In Russian].

3. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. Hypertension. 2009;54(6):1195–1201. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610

4. Вахрушев А. Д., Емельянов И. В., Лебедев Д. С., Алиева А. С., Михайлов Е. Н. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551 [Vakhrushev AD, Emelyanov IV, Lebedev DS, Alieva AS, Mikhaylov EN. Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551. In Russian].

5. Аляев Ю. Г., Синицын В. Е., Григорьев Н. А. Магнитно-резонансная томография в урологии. М.: Практическая медицина, 2005. 270 с. [Alyayev YuG, Sinitsyn VE, Grigir'ev NA. Magnetic resonance imaging in urology. M.: Prakticheskaya Medicina, 2005. 270 p.]

6. Рюмшина Н. И., Баев А. Е., Фальковская А. Ю., Усов В. Ю. МР-ангиография в оценке анатомии почечных артерий перед ренальной симпатической денервацией. REJR. 2019;9(3):118–126. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-118-126 [Ryumshina NI, Baev AE, Falkovskaya AYU, Usov WYu. MR angiography in assessing the anatomy of the renal arteries before renal sympathetic denervation. REJR. 2019;9(3):118–126. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-118-126. In Russian].

7. Рюмшина Н. И., Баев А. Е., Фальковская А. Ю., Лешманов Ю. Б., Усов В. Ю. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертензии. Медицинская визуализация. 2019;23(1):56–64. doi:10.24835/1607-0763-2019-1-56-64 [Ryumshina NI, Baev AE, Falkovskaya AYU, Lishmanov YuB, Usov WYu. MRI with paramagnetic contrast enhancement of the arterial vascular wall in follow-up control of therapeutic effect in resistant arterial hypertension treated with radiofrequency ablation of sympathetic plexus of the renal arteries. Medical Visualization. 2019;23(1):56–64. doi:10.24835/1607-0763-2019-1-56-64. In Russian].

8. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].

9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

10. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. J Am Soc Nephrol. 2017;28(1):2838–2844. doi:10.1681/asn.2017040421

11. Guyton AC, Hall JE, Hall ME. Textbook of medical physiology, 14th edition. Elsevier; 2021. P. 331–342.

12. Рюмшина Н. И., Зюбанова И. В., Сухарева А. Е., Манукян М. А., Анфиногенова Н. Д., Гусакова А. М. и др. Ассоциации МРТ-паренхиматозных изменений почек и биохимических показателей их дисфункции при резистентной артериальной гипертензии. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(1):57–66. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-1-57-66 [Ryumshina NI, Zyubanova IV, Sukhareva AE, Manukyan MA, Anfinogenova ND, Gusakova AM et al. Associations between MRI signs of kidney parenchymal changes and biomarkers of renal dysfunction in resistant hypertension. Sib J Clin Exp Med. 2022;37(1):57–66. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-1-57-66. In Russian].

13. Nakazato T, Ikehira H, Imasawa T. An equation to estimate the renal cortex volume in chronic kidney disease patients. Clin Exp Nephrol. 2018;22(3):603–612. doi:10.1007/s10157-017-1492-8

14. Болотов П. А., Семитко С. П., Климов В. П., Верткина Н. В. Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2018;20(5):40–49. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.40-49 [Bolotov PA, Semitko SP, Klimov VP, Vertkina NV. Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state. Consilium Medicum. 2018;20(5):40–49. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.40-49. In Russian].

15. Ogoyama Y, Tada K, Abe M, Nanto S, Shibata H, Mukoyama M et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. Hypertens Res. 2022;45(2):210–220. doi:10.1038/s41440-021-00761-8

16. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Личикаки В. А. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(1):80–92. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92 [Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Manukyan MA, Lichikaki VA et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. Sib J Clin Exp Med. 2020;35(1):80–92. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92. In Russian].

17. Фальковская А. Ю., Сухарева А. Е., Пекарский С. Е., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Цой Е. И. и др. Исследование церебропротективных эффектов ренальной денервации по данным магнитно-резонансной томографии у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(2):74–83. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-74-83 [Falkovskaya AYU, Sukhareva AE, Pekarskiy SE, Zyubanova IV, Manukyan MA, Tsoi EI et al. MRI study of cerebroprotective effects of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. Sib J Clin Exp Med. 2022;37(2):74–83. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-74-83. In Russian].

18. Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Манукян М. А., Пекарский С. Е., Личикаки В. А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. Кардиология. 2021;61(8):32–39. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1556 [Zyubanova IV, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Manukyan MA, Pekarskiy SE, Lichikaki VA et al. Erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity changes after renal denervation in patients with resistant hypertension, relationship with antihypertensive and

cardioprotective intervention efficacy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(8):32–39. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1556. In Russian].

19. Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н. и др. Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3139. doi:10.15829/1728-8800-2021-3139 [Rudenko BA, Feshchenko DA, Vasiliev DK, Shukurov FB, Shanoyan AS, Mamedov MN et al. Effectiveness of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity. *Cardiovasc Ther Prev*. 2021;20(8):3139. doi:10.15829/1728-8800-2021-3139. In Russian].

20. Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартау Н. Э., Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195 [Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, Nedogoda SV, Lopatin Yu M, Sitnikova MYu et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russ J Cardiol*. 2022;27(9):5195. doi:10.15829/1560-4071-2022-5195. In Russian].

21. Ионов М. В., Емельянов И. В., Юдина Ю. С., Панарина С. А., Зверев Д. А., Авдонина Н. Г. и др. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):318–332. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332 [Ionov MV, Emelyanov IV, Yudina YuS, Panarina SA, Zverev DA, Avdonina NG et al. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):318–332. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332. In Russian].

22. Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е., Романова М. П., Хоменко Е. А. Влияние ренальной денервации на показатели суточного профиля артериального давления у пациентов с резистентной гипертензией. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):78–88. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88 [Chichkova TYu, Mamchur SE, Romanova MP, Khomenko EA. Impact of renal denervation on 24-hour blood pressure pattern in patients with resistant hypertension. *Fundam Clin Med*. 2019;4(4):78–88. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-78-88. In Russian].

23. Гапон Л. И., Микова Е. В., Криночкин Д. В., Савельева Н. Ю., Жержова А. Ю., Александрович Е. Л. Ренальная денервация почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии: клинический и органопротективный эффект. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):153–160. doi:10.26442/2075082X.2021.3.201090 [Gapon LI, Mikova EV, Krinochkin DV, Savelyeva NYu, Zherzhova AYu, Aleksandrovich EL. Renal artery denervation in patients with resistant arterial hypertension: clinical and organ-protective effect. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2021;18(3):153–160. doi:10.26442/2075082X.2021.3.201090. In Russian].

24. Глыбочко П. В., Светанкова А. А., Родионов А. В., Мальцева А. С., Сулимов В. А., Фомин В. В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh201890988-91 [Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, Maltseva AS, Sulimov VA, Fomin VV. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up.

Ter Arkh. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh201890988-91. In Russian].

25. Чепурной А. Г., Максимкин Д. А., Шугушев З. Х. Отдаленные результаты применения различных методов радиочастотной симпатической денервации почечных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021;15(2):35–43. doi:10.25512/DIR.2021.15.2.04 [Chepurnoy AG, Maksimkin DA, Shugushev ZKh. Long-term results of application of various methods of radiofrequency sympathetic denervation of renal arteries. *Diagnostic & Interventional Radiology*. 2021;15(2):35–43. doi:10.25512/DIR.2021.15.2.04. In Russian].

26. Агаева Р. А., Данилов Н. М., Щелкова Г. В., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Радиочастотная денервация почечных артерий моноэлектродным и мультиэлектродным устройствами у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):46–50. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200077 [Agaeva RA, Danilov NM, Shchcelkova GV, Matchin YG, Chazova IE. Radiofrequency renal denervation with mono-electrode and multielectrode device for treatment in patient with uncontrolled hypertension: results of a 6-month follow-up. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2020;17(1):46–50. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200077. In Russian].

27. Манукьян М, Falkovskaya A, Mordovin V, Pekarskiy S, Zyubanova I, Solonskaya E et al. Favorable effect of renal denervation on elevated renal vascular resistance in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1010546. doi:10.3389/fcvm.2022.1010546

28. Аксенова А. В., Сивакова О. А., Блинова Н. В., Данилов Н. М., Елфимова Е. М., Кисляк О. А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Ter Arkh*. 2021;93(9):1018–1029. doi:10.26442/00403660.2021.09.201007. In Russian].

29. Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106 [Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasileva EU et al. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106. In Russian].

30. Pekarskiy S, Baev A, Falkovskaya A, Lichikaki V, Sitkova E, Zubanova I et al. Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3 year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial. *Heliyon*. 2022;8(1):e08747. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08747

31. Головина Н. И., Лыков Ю. А. Структурно-функциональные изменения почек и их влияние на сердечно-сосудистый риск у пожилых пациентов. *Актуальные проблемы медицины*. 2020;43(4):539–548. doi:10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548 [Golovina NI, Lykov Yu A. Structural and functional changes in the kidneys and their effect on cardiovascular risk in elderly patients. *Challenge Mod Med*. 2020;43(4):539–548. doi:10.18413/2687-0940-2020-43-4-539-548. In Russian].

32. Данилина К. С., Стеблцова Н. И., Поселогина О. Б. Артериальная гипертензия, осложненная хронической болезнью

почек (обзор литературы). Верхневолжский медицинский журнал. 2020;19(3):9–15 [Danilina KS, Stebletsova NI, Poselugina OV. Arterial hypertension complicated by chronic kidney disease (literature review). Upper Volga Med J. 2020;43(4):539–548. In Russian].

33. Михайлов С. С., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н., Пухальская А. Э. Особенности ренальной денервации у пациентов пожилого и старческого возраста. Клиническая геронтология. 2020;26(7–8):38–42. doi:10.26347/1607-2499202007-08038-042 [Mikhailov SS, Kozlov KL, Shishkevich AN, Pukhalskaya AE. Renal denervation in elderly patients. Clin Gerontol. 2020;26(7–8):38–42. doi:10.26347/1607-2499202007-08038-042. In Russian].

34. Said MA, Eppinga RN, Lipsic E, Verweij N, van der Harst P. Relationship of arterial stiffness index and pulse pressure with cardiovascular disease and mortality. J Am Heart Association. 2018;7(2):e007621. doi:10.1161/JAHA.117.007621

35. Falkovskaya A, Mordovin V, Pekarskiy S, Manukyan M, Zyubanova I, Lichikaki V et al. High renal resistance indices and high pulse pressure may limit nephroprotective efficacy of renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. J Hypertens. 2021;39: e361. doi:10.1097/01.hjh.0000748724.36391.7c

36. Осипова Е. В., Осипова Е. А., Мельникова Л. В. Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2882. doi:10.15829/1728-8800-2022-2882 [Osipova EV, Osipova EA, Melnikova LV. Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy. Cardiovasc Ther Prev. 2022;21(1):2882. doi:10.15829/1728-8800-2022-2882. In Russian].

37. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):44–51. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-44-51 [Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasil'eva EYu et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. Russ J Cardiol. 2019;24(1):44–51. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-44-51. In Russian].

Информация об авторах

Рюмшина Надежда Игоревна — научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–6158–026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Зюбанова Ирина Владимировна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0001–6995–9875, e-mail: zvubanovaiv@mail.ru;

Мусатова Ольга Валерьевна — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–6857–3329, e-mail: olinkamv77bk@mail.ru;

Мочула Ольга Витальевна — научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–7502–7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com;

Манукян Мушег Айкович — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0003–3577–1895, e-mail: manukvan.muscheg@vandex.ru;

Сухарева Анна Евгеньевна — младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0003–4807–3762, e-mail: doctor-anvuta@mail.ru;

Завадовский Константин Валерьевич — руководитель отдела лучевой диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–1513–8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru;

Фальковская Алла Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая отделением артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–5638–3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Author information

Nadezhda I. Ryumshina, Research Fellow, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–6158–026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Irina V. Zyubanova, Research Fellow, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0001–6995–9875, e-mail: zvubanovaiv@mail.ru;

Olga V. Musatova, doctor of clinical laboratory diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–6857–3329, e-mail: olinkamv77bk@mail.ru;

Olga V. Mochula, Research Fellow, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–7502–7502, e-mail: mochula.olga@gmail.com;

Musheg A. Manukyan, Junior Researcher, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0003–3577–1895, e-mail: manukvan.muscheg@vandex.ru;

Anna E. Sukhareva, Junior Researcher, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0003–4807–3762, e-mail: doctor-anvuta@mail.ru;

Konstantin V. Zavadovsky, Head, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–1513–8614, e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru;

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, DSc, Head, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–5638–3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12–008.331:618.19:616–006.6–055.2



Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы

**Т. С. Саталкина, Б. И. Гельцер,
Т. А. Бродская, В. Н. Котельников**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

Контактная информация:
Саталкина Татьяна Сергеевна,
ФГАОУ ВО «ДВФУ»,
п. Аякс, д. 10, о. Русский, Приморский край, г. Владивосток, Россия, 690922.
E-mail: satalkina.ts@dvfu.ru

*Статья поступила в редакцию
15.05.23 и принята к печати 06.07.23.*

Резюме

Цель исследования — оценка суточного профиля артериального давления (АД) и метаболического статуса у женщин с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) до начала химиотерапии (ХТ). **Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с включением 154 женщин в возрасте от 25 до 63 лет с медианой (Me) — 43,4 года с впервые установленным диагнозом РМЖ ПА–ШВ стадий. В первую группу вошли 109 больных с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, во вторую — 45 женщин с ранее диагностированной гипертонической болезнью 1-й стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 2. Всем обследованным проводили суточное мониторирование АД (СМАД), антропометрические измерения: рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет индекса массы тела, отношения ОТ/рост × 100, ОТ/ОБ. В крови натощак определяли уровни глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и низкой плотности, триглицеридов, холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности. Рассчитывали индексы висцерального ожирения и продукта накопления липидов. **Результаты.** По результатам СМАД, среди обследованных с нормальным уровнем клинического АД было выделено две подгруппы. Первая объединяла 55 женщин с нормотензией (50,5%), вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной «маскированной» АГ (МАГ). У обследованных с МАГ показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение ночи превышали аналогичные параметры в группе женщин с артериальной гипертензией (АГ), а в период бодрствования различия фиксировались только по уровню ДАД, который был выше у лиц с устойчивой АГ. Вариабельность, индекс времени САД и ДАД в ночное время у женщин с МАГ были выше, чем при АГ. Показатель степени ночного снижения среди обследованных с МАГ и АГ составлял менее 10% (“non-dipper”). Величина утреннего подъема САД среди лиц с устойчивой АГ превышала уровень данного показателя в группе МАГ, а значения величины утреннего подъема ДАД не различались. При коморбидности РМЖ с АГ и МАГ значительно чаще фиксировались кардиометаболические факторы риска (ФР): избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, дислипидемия. Корреляционный анализ позволил установить наличие прямых взаимосвязей разной степени выраженности между отдельными показателями СМАД и факторами кардиометаболического риска.

Заключение. Среди обследованных лиц было выявлено значительное количество женщин с сочетанием РМЖ и АГ до начала ХТ. Результаты нашего исследования показали, что СМАД у женщин с впервые выявленным РМЖ является необходимым инструментом для верификации МАГ до начала ХТ. В свою очередь, кардиометаболические ФР чаще фиксировались в группе женщин с РМЖ и АГ. Учитывая кардиотоксическое влияние лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ, коррекция ФР и адекватное лечение АГ рекомендованы еще до ее начала.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рак молочной железы, кардиометаболические факторы риска, коморбидность

Для цитирования: Саталкина Т. С., Гельцер Б. И., Бродская Т. А., Котельников В. Н. Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):481–492. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-481-492. EDN: ASOZJE

Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer

T. S. Satalkina, B. I. Geltser,
T. A. Brodskaya, V. N. Kotelnikov
Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Corresponding author:

Tatyana S. Satalkina,
Far Eastern Federal University,
10 Ajax village, Russian Island,
Primorsky Krai, Vladivostok,
690922 Russia.
E-mail: satalkina.ts@dvfu.ru

Received 15 May 2023;
accepted 6 July 2023.

Abstract

Objective. The purpose of the study was to assess the daily profile of blood pressure (BP) and metabolic status in women with newly diagnosed breast cancer (BC) before starting chemotherapy (CHT). **Design and methods.** A prospective cohort study was conducted with the inclusion of 154 women aged 25 to 63 years with a median (Me) of 43,4 years with a newly diagnosed stage IIA–IIIB BC. The first group included 109 patients with normal or high normal “office” BP, the second group included 45 women with previously diagnosed stage 1 of hypertension with low and moderate cardiovascular risk according to the SCORE 2 scale. All examined patients underwent 24-hour BP monitoring (ABPM), anthropometric measurements: height, weight, waist (WC) and hip circumference (HC), calculation of body mass index, ratio WC/height \times 100, WC/HC. Glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and cholesterol not associated with high-density lipoproteins were determined in fasting blood. Visceral adiposity index and lipid accumulation product were calculated. **Results.** According to the results of ABPM, two subgroups were distinguished among those examined with a normal level of clinical BP. The first included 55 women with normotension (50,5%), the second — 54 (49,5%) with newly diagnosed masked hypertension (MH). In those examined with hypertension (HTN) and MH, the level of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) both during the day and at night was significantly higher than in those with normotension ($p < 0,0001$). In those examined with MH, SBP and DBP indicators during the night exceeded similar parameters in the group of women with HTN, and during the waking period, differences were recorded only in the level of DBP, which was significantly higher in people with stable HTN. Variability, time index of SBP and DBP at night in women with MH were higher

than in women with HTN. The indicator of the nocturnal decline among those examined with MH and HTN was less than 10% (“non-dipper”). The morning rise in SBP among persons with stable HTN exceeded the level of this indicator in the MH group, and the values of the morning rise in DBP did not differ significantly. In case of BC comorbidity with HTN and MH, cardiometabolic risk factors (RF) were recorded more often: overweight, abdominal obesity, dyslipidemia. Correlation analysis showed direct relationships of varying severity between individual ABPM indicators and cardiometabolic RF. **Conclusions.** Among the examined subjects, a significant number of women appeared to have a combination of BC and HTN before the start of CHT. Our study showed that ABPM in women with newly diagnosed BC is a necessary tool for verifying MH before starting CHT. In turn, the presence of cardiometabolic RF increases the likelihood of comorbid BC and HTN. Taking into account the cardiotoxic effect of drug antitumor therapy for BC, the correction of RF and adequate treatment of HTN is recommended even before it is started.

Key words: hypertension, breast cancer, cardiometabolic risk factors, comorbidity

For citation: Satalkina TS, Geltser BI, Brodskaya TA, Kotelnikov VN. Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):481–492. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-481-492. EDN: ASOZJE

Введение

Сочетание рака молочной железы (РМЖ) и артериальной гипертензии (АГ) у женщин является наиболее частым вариантом коморбидности онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Это обусловлено доминированием РМЖ (21,2%) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и высокой распространенностью АГ, которая, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), фиксируется у 41% женщин в возрасте от 25 до 65 лет [2, 3]. АГ имеет место у 29% больных ЗНО до начала противоопухолевой терапии, а при ее применении этот показатель достигает 80% [4]. Показано, в частности, что у больных с РМЖ 1 из 3 случаев смерти связан с патологией системы кровообращения, и только 1 из 31 смертей ассоциирована непосредственно с РМЖ [5]. Известно, что противоопухолевая лекарственная терапия РМЖ способствует развитию «новой» или дестабилизации уже имеющейся АГ, что может влиять на выполнение протоколов лечения, редукцию доз и эффективность химиотерапии (ХТ) [6]. При этом наличие ранее не диагностированной АГ до начала ХТ значительно увеличивает риск индуцированной сердечно-сосудистой токсичности. Учитывая высокую распространенность сочетания этих заболеваний, всем пациентам с установленным диагнозом РМЖ необходимо проводить скрининг АГ на этапах диагностики, лечения и диспансерного наблюдения, на что указывают рекомендации экспертов в области кардиоонкологии по обязательному контролю артериального давления (АД) и кардиоваскулярных факторов риска (ФР) [7]. К наиболее агрессивным ФР развития АГ относятся метаболические нарушения и хронический психоэмоциональный стресс,

негативные эффекты которых реализуются посредством эндотелиальной дисфункции, активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем [8, 9]. Дистресс, обусловленный впервые установленным диагнозом ЗНО, может стать триггером «новой» АГ или усугублением уже имеющейся, что увеличивает вероятность сердечно-сосудистых осложнений [10]. Важным аспектом этой проблемы является вероятность наличия у больных РМЖ скрытой или «маскированной» АГ (МАГ), которая нередко характеризуется субклиническим поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых событий, не уступающих по частоте регистрации у больных со стабильной АГ [11, 12]. К диагностическим критериям МАГ относят уровень среднего амбулаторного артериального давления (АД) $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или среднесуточного АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. и/или средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. при нормальном и высоком нормальном уровне клинического АД [13]. Распространенность МАГ, по данным различных источников, варьирует от 10 до 49% среди взрослого населения, что обусловлено гендерными, возрастными, антропометрическими характеристиками обследованных, их соматическим и социальным статусом, сопутствующими заболеваниями и другими факторами. Однако данные о заболеваемости МАГ среди женщин с РМЖ отсутствуют. В ряде работ подчеркивается превосходство суточного мониторинга АД (СМАД) над методом самоконтроля АД для диагностики различных фенотипов МАГ (систола-диастолической, изолированной систолической и диастолической) [14]. Выявление МАГ на этапах, предшествующих назначению противоопухолевой терапии, является важной клинической задачей для терапевтов, кардиологов и онкологов, междисциплинарная кооперация которых позволя-

ет контролировать проблему коморбидности РМЖ и АГ, включая их ФР [15, 16].

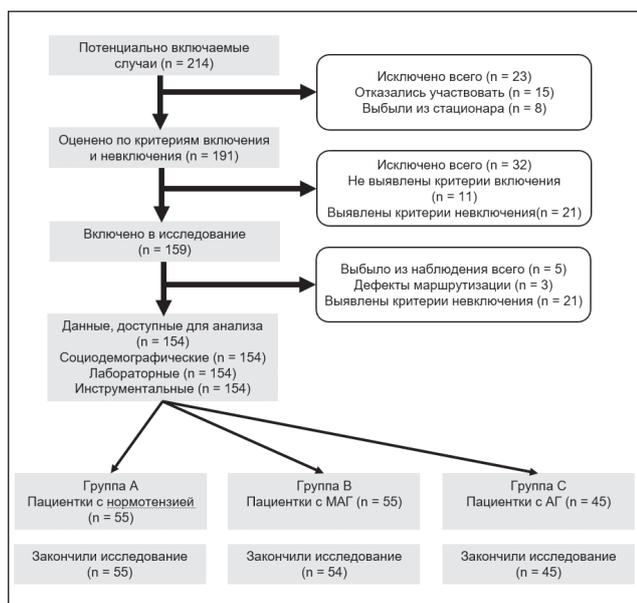
Цель исследования состояла в оценке суточного профиля АД и метаболического статуса у женщин с впервые выявленным РМЖ до начала ХТ.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» до проведения ХТ через 21–30 дней после верификации РМЖ и соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021).

В исследование «случай-контроль» включено 154 женщины в возрасте от 25 до 63 лет с медианой (Ме) — 43 года и 95 % доверительным интервалом (ДИ) [39–54], у которых был впервые установлен диагноз РМЖ IА–IIIВ стадий. Дизайн исследования представлен на рисунке. Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения были: эндокринные заболевания, установленные болезни системы кровообращения (инсульты, транзиторные ишемические атаки, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, симптоматическая АГ), острые инфекционно-воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, IV стадия РМЖ, беременность, период лактации.

Рисунок. Дизайн исследования



Примечание: МАГ — «маскированная» артериальная гипертония; АГ — артериальная гипертония.

Всем обследованным проводились антропометрические измерения: рост, масса тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, отношения ОТ/рост × 100, ОТ/ОБ. СМАД выполнялось на регистраторе ИАД–01–1 «Валента» (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг проводился в течение 24 часов, начиная в 9–10 утра. Интервалы между измерениями составляли 15 минут днем и 30 минут ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, их нормированный индекс площади (НИП), степень ночного снижения (СНС), величину утреннего подъема (ВУП) и его скорость. Вариабельность АД предполагает стандартное отклонение от среднего значения АД за дневной и ночной периоды.

За нормативные показатели вариабельности САД и ДАД в период бодрствования принимали 15 и 14 мм рт. ст. соответственно, а ночью — 15 и 12 мм рт. ст. ИВ САД и ДАД определяли как процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень. Нормативные значения ИВ в период бодрствования для САД не превышали 25 %, ДАД — 15 %; а в ночные часы — 10 % для САД и ДАД. Показатель НИП показывает, в течение какого времени за 24-часовой период АД превышает верхний предел нормы. СНС рассчитывалась по формуле $100\% \times (\text{среднее АД в период бодрствования} - \text{среднее АД в период сна}) / \text{среднее АД в период бодрствования}$; пороговые значения составляли 10–20 %. ВУП САД и ДАД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значениями АД в период с 4 до 10 часов. За нормативные значения ВУП САД принимали величины < 56 мм рт. ст., ВУП ДАД < 36 мм рт. ст. Нормативные показатели скорости утреннего подъема САД составляли < 10 мм рт. ст./ч, скорости утреннего подъема ДАД < 6 мм рт. ст./ч [13, 17].

В крови натощак определяли уровни глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Показатель холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛПВП), определяли как разницу между ОХС и ХС ЛПВП. На гиперхолестеринемию (ГХС) указывал уровень ОХС > 4,9 ммоль/л, гипертриглицеридемию (ГТГ) — ТГ > 1,7 ммоль/л [18]. Индексы висцерального ожирения (ИВО) и продукта накопления липидов (ИПНЛ) рассчитывали по формулам: $\text{ИВО} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times \text{ТГ}/1,03 \times$

$1,31/ХС\ ЛПВП, ИПНЛ = (ОТ - 65) \times ТГ$. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле $(ОХС - ХС\ ЛПВП)/ХС\ ЛПВП$.

Проверка статистических гипотез методом Шапиро–Уилка демонстрировала отклонение распределения признаков от нормального [19]. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики: медиан (Me) и их 95-процентных ДИ, непараметрического теста Манна–Уитни. Доверительные интервалы рассчитывали методом бутстреп (bootstrap). Корреляции оценивали с помощью коэффициента Спирмена. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью точного теста Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно дизайну исследования, пациенты с РМЖ были разделены на две группы. В первую вошли 109 женщин с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, в анамнезе у которых отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Вторую группу составили 45 пациенток с ранее диагностированной гипертонической болезнью I стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 2, получающих стандартную антигипертензивную терапию, отвечающую принципам лечения данной категории больных. По результатам СМАД, среди обследованных с нормальным уровнем клинического АД было выделено две подгруппы. Первая объединяла 55 женщин с «истинной» нормотензией (50,5%), вторая — 54 (49,5%) женщин с впервые выявленной МАГ (табл. 1). У большинства — 41 (74%) женщины с МАГ — фиксировалось равномерное распределение эпизодов повышения САД и ДАД в течение суток, что указывало на преобладание систоло-диастолической АГ. Изолированное повышение САД наблюдалось у 9 (18%) обследованных, а изолированное повышение ДАД — у 4 (8%). Необходимо отметить, что у обследованных с МАГ средние уровни САД и ДАД в течение ночи превышали аналогичные параметры в группе женщин с АГ, а в период бодрствования различия фиксировались только по уровню ДАД, который был значимо выше у лиц с устойчивой АГ. По сравнению с группой АГ, у женщин с МАГ показатели ИВ САД и ИВ ДАД были выше ночью, в течение дня по параметру ИВ САД межгрупповые различия отсутствовали, а уровень ИВ ДАД был существенно ниже. Вариабельность САД и ДАД в ночное время у женщин с МАГ была выше, чем при АГ, а в период бодрствования они не отличались между собой. Показатель СНС среди обследованных с МАГ и АГ составлял менее

10% (“non-dipper”), что указывало на недостаточное снижение АД в ночные часы. ВУП САД среди лиц с устойчивой АГ значительно превышала уровень данного показателя в группе МАГ, а значения ВУП ДАД не различались. Параметры скорости утреннего подъема САД и ДАД у женщин с МАГ и АГ были выше, чем в группе с нормотензией, и не отличались между подгруппами. Таким образом, в структуре суточного профиля АД у обследованных с МАГ превалировал систоло-диастолический фенотип, при котором гипербарическая нагрузка на органы-мишени сохранялась и в ночное время.

При оценке показателей метаболического статуса больных в группах сравнения продемонстрированы значимые различия между некоторыми из них (табл. 2). Так, женщины с РМЖ более молодого возраста были в группах нормотензии и МАГ по сравнению с лицами с устойчивой АГ. Медианные значения ИМТ при МАГ соответствовали избыточной массе тела, которая регистрировалась у 23 (43%) обследованных, ожирение I степени имело место у 5 (11%) женщин этой группы. Среди пациенток с АГ уровень ИМТ был выше, чем в группах сравнения, а ожирение I степени фиксировалось почти у трети из них. Показатель ОТ/рост, косвенно отражающий количество депонированной жировой ткани, был наиболее высоким у женщин с устойчивой АГ. Значения антропометрического индекса ОТ/ОБ были сопоставимы в группах МАГ и АГ и оказались значительно выше у лиц с нормотензией. Результаты исследования липидного спектра крови показали различия в концентрации его отдельных компонентов в группах сравнения. Так, концентрация в крови ОХС у нормотензивных лиц была ниже, чем при МАГ и АГ. При этом ГХС фиксировалась у 29 (65%) больных с АГ, у 23 (44%) — с МАГ и у 12 (23%) — с нормотензией. Аналогично уровень ХС ЛПНП в крови был наименьшим в группе с нормотензией, а при МАГ и АГ был существенно выше без значимых межгрупповых различий. Содержание ХС ЛПВП было наибольшим среди пациенток с нормальным уровнем АД, а концентрация ХС ЛПВП < 1 ммоль/л значительно чаще встречалась у женщин со стабильной АГ. Наиболее высокое содержание в крови ТГ регистрировалось среди пациенток с МАГ, что отличало их от лиц с нормальным уровнем АД и устойчивой АГ. Показатели ХС не-ЛПВП и КА были выше в группах женщин с МАГ и АГ, демонстрируя более высокий атерогенный потенциал сыворотки крови по сравнению с нормотензивными пациентами. Концентрация глюкозы в крови существенно не отличалась в группах сравнения. При этом индикаторы ИВО и ИПНЛ, указывающие на избыточное накопление жировой ткани, ее дис-

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (МЕДИАНА, 95 % ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)**

Показатель	Нормотензия n = 55	МАГ n = 54	АГ n = 45	p-значение
СрСАД день, мм рт. ст.	124 [122; 126]	137 [133; 138]	138 [135; 141]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,14$
СрСАД ночь, мм рт. ст.	107,6 [98; 109]	132,4 [128; 137]	125,2 [115; 129]	$p_{1,2} = 0,0029$; $p_{1,3} = 0,0016$; $p_{2,3} = 0,034$
СрДАД день, мм рт. ст.	72 [68; 74]	79,4 [73; 82]	86,4 [84; 91]	$p_{1,2} = 0,014$; $p_{1,3} = 0,008$; $p_{2,3} = 0,011$
СрДАД ночь, мм рт. ст.	65 [59; 67]	78,6 [72; 80]	73,4 [68; 75]	$p_{1,2} = 0,011$; $p_{1,3} = 0,02$; $p_{2,3} = 0,042$
ИВ САД день,%	13 [10;15]	25,9 [19; 25]	26,5 [23; 28]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,058$
ИВ САД ночь,%	7,2 [2; 9]	21,8 [18; 23]	18,5 [16; 20]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,014$
ИВ ДАД день,%	9,3 [7; 16]	19,4 [16; 36]	25,2 [23; 43]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,014$
ИВ ДАД ночь,%	8,2 [7; 13]	35,6 [29; 37]	30,6 [29; 32]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,022$
НИП САД	3,7 [3; 6]	17,2 [16; 19]	21,6 [19; 23]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,03$
НИП ДАД	2,3 [1; 3]	10,7 [8; 12]	14,1 [12; 17]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} = 0,2$
ВрСАД день, мм рт. ст.	8,2 [7; 12]	19,6 [14;21]	20,7 [15;23]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,067$
ВрСАД ночь, мм рт. ст.	8,4 [8; 10]	26,6 [23;29]	20,5 [17;22]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,02$
ВрДАД день, мм рт. ст.	6,1 [5; 10]	15,4 [9;17]	15,3 [11;19]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,54$
ВрДАД ночь, мм рт. ст.	8 [6; 8]	31,9 [29;33]	21,8 [18;24]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,003$

Продолжение таблицы 1

Показатель	Нормотензия n = 55	МАГ n = 54	АГ n = 45	p-значение
СНС САД, %	15,8 [12; 17]	8,4 [6; 10]	9 [7;10]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,07$
СНС ДАД, %	11,3 [9; 13]	8,4 [6; 10]	10,3 [10; 12]	$p_{1,2} = 0,038$; $p_{1,3} = 0,042$; $p_{2,3} = 0,064$
ВУП САД, мм рт. ст.	24,5 [22; 26]	29,7 [27; 31]	38,2 [36; 40]	$p_{1,2} = 0,042$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,009$
ВУП ДАД, мм рт. ст.	10,2 [9; 11]	16,2 [16; 19]	15,7 [13,8; 18]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} = 0,002$; $p_{2,3} = 0,074$
СкУП САД, мм рт. ст./ч	6,2 [5; 8]	16,8 [15; 19]	18,9 [16; 20]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,055$
СкУП ДАД, мм рт. ст./ч	4,3 [2; 6]	8,7 [6; 9]	10,1 [8; 12]	$p_{1,2} < 0,0001$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} = 0,067$

Примечание: МАГ — «маскированная» артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; СрСАД — средний уровень систолического артериального давления; СрДАД — средний уровень диастолического артериального давления; ИВ — индекс времени; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; НИП — нормированный индекс площади; ВрСАД — вариабельность систолического артериального давления; ВрДАД — вариабельность диастолического артериального давления; СНС — степень ночного снижения; ВУП — величина утреннего подъема; СкУП — скорость утреннего подъема; $p_{1,2,3}$ — значимость различий между группами.

пропорциональное распределение и метаболическую дисфункцию, были значимо выше в группах женщин с АГ и МАГ.

Корреляционный анализ позволил установить наличие прямых взаимосвязей разной степени выраженности между отдельными показателями СМАД и факторами кардиометаболического риска. Так, корреляции средней силы были зафиксированы между СрДАД в период бодрствования и ИВО ($r = 0,54$; $p = 0,028$), ОТ/рост ($r = 0,58$; $p = 0,004$), ОХС ($r = 0,55$; $p = 0,03$). Аналогичные отношения регистрировались между СрДАД ночь и ТГ ($r = 0,51$; $p = 0,04$), а также НИП ДАД день с ИВО ($r = 0,56$; $p = 0,036$) и ОТ/рост ($r = 0,47$; $p = 0,003$). Полученные результаты указывают на связь диастолической гипербарической нагрузки с индикаторами висцерального ожирения и атерогенной дислипидемии. Результаты расчета ОШ свидетельствовали о неравнозначной ассоциации индикаторов сердечно-сосудистого риска с РМЖ на фоне нормотензии и при сочетании с различными вариантами АГ (табл. 3). Так, распространенность неблагоприятных метаболических ФР (абдоминальное ожирение и атерогенные дислипидемии)

была существенно выше при коморбидности РМЖ с МАГ, а при устойчивой АГ была максимальной.

Обсуждение

В нашем исследовании было установлено, что у 45 (29%) женщин с впервые выявленным РМЖ наблюдалась устойчивая АГ, которая сопровождалась наличием неблагоприятных метаболических ФР. По данным СМАД, почти у половины (49,5%) обследованных с нормальным уровнем офисного АД выявлена МАГ, которая чаще была распространена среди молодых женщин. В ранее опубликованных исследованиях представлены данные о сопоставимых рисках сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с МАГ и стабильной АГ [11], что подчеркивает важность ранней верификации МАГ у женщин с РМЖ. По нашим данным, у женщин с коморбидностью РМЖ и различными вариантами АГ значительно чаще фиксировалось наличие кардиометаболических ФР: избыточной массы тела, абдоминального ожирения, дислипидемии. Исследователи обсуждают, что наличие избытка жировой ткани, помимо патогенетически детерминированного влияния на развитие АГ, тесно взаимосвязано с риском раз-

**ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА
У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НОРМОТЕНЗИИ, «МАСКИРОВАННОЙ»
И СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (МЕДИАНА, 95 % ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)**

Показатель	Нормотензия n = 55	МАГ n = 54	АГ n = 45	p-значение
Возраст, годы	36,7 [34,3;39,6]	38,5 [36,8; 42,6]	54 [51,4; 56,8]	$p_{1,2} = 0,086$; $p_{1,3} < 0,0001$; $p_{2,3} < 0,0001$
ИМТ, кг/м ²	26,5 [24; 28,7]	27,8 [24,6; 30,2]	30,2 [27; 31]	$P_{1,2} = 0,064$; $p_{1,3} = 0,017$; $p_{2,3} = 0,042$
ОТ/рост × 100, %	47 [45; 54,6]	55,8 [51,7; 56,7]	62,2 [55,4; 66,1]	$p_{1,2} = 0,07$; $p_{1,3} = 0,012$; $p_{2,3} = 0,054$
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,74 [0,6; 0,92]	0,86 [0,61; 0,97]	0,87 [0,62; 0,99]	$p_{1,2} = 0,03$; $p_{1,3} = 0,046$; $p_{2,3} = 0,8$
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,5; 5,2]	5,4 [4,8; 6,0]	5,6 [4,8; 6,3]	$p_{1,2} = 0,034$; $p_{1,3} = 0,038$; $p_{2,3} = 0,056$
ОХС > 4,9 ммоль/л, n (%)	12 (23%)	23 (44%)	29 (65%)	$p_{1,2} = 0,004$; $p_{1,3} \leq 0,0001$; $p_{2,3} = 0,041$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,3; 3,1]	3,4 [2,9; 3,7]	3,6 [2,9; 4,1]	$p_{1,2} = 0,03$; $p_{1,3} = 0,024$; $p_{2,3} = 0,076$
ХС ЛПНП > 3 ммоль/л, n (%)	13 (37%)	29 (54%)	35 (71%)	$p_{1,2} = 0,021$; $p_{1,3} = 0,009$; $p_{2,3} = 0,041$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31 [1,24; 1,45]	1,2 [0,11; 1,32]	1,14 [1,08; 1,29]	$p_{1,2} = 0,03$; $p_{1,3} = 0,015$; $p_{2,3} = 0,23$
ХС ЛПВП < 1 ммоль/л, n (%)	5 (10%)	7 (14%)	11 (26%)	$p_{1,2} = 0,058$; $p_{1,3} = 0,034$; $p_{2,3} = 0,028$
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	2,1 [1,6; 2,3]	1,8 [1,2; 2,1]	$p_{1,2} = 0,01$; $p_{1,3} = 0,038$; $p_{2,3} = 0,034$
ТГ > 1,7 ммоль/л	13 (25%)	22 (41%)	13 (31%)	$p_{1,2} = 0,022$; $p_{1,3} = 0,061$; $p_{2,3} = 0,048$
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	3,1 [2,8; 3,3]	3,4 [3,1; 3,5]	3,8 [3,5; 4,0]	$p_{1,2} = 0,035$; $p_{1,3} = 0,02$; $p_{2,3} = 0,028$
ХС не-ЛПВП > 3,8 ммоль/л	6 (12%)	24 (45%)	30 (67%)	$p_{1,2} = 0,038$; $p_{1,3} = 0,034$; $p_{2,3} = 0,028$

Показатель	Нормотензия n = 55	МАГ n = 54	АГ n = 45	p-значение
КА, усл. ед.	2,6 [2,2; 2,9]	3,5 [3,1; 3,7]	3,7 [3,5; 3,9]	$p_{1,2} = 0,03$; $p_{1,3} = 0,015$; $p_{2,3} = 0,053$
ИВО, усл. ед.	1,43 [1,1; 1,8]	2,2 [1,6; 3,3]	2,5 [1,5; 3,7]	$p_{1,2} = 0,032$; $p_{1,3} = 0,016$; $p_{2,3} = 0,054$
ИПНЛ, см × ммоль/л	40 [37; 48]	59 [45; 70]	65 [56; 76]	$p_{1,2} = 0,02$; $p_{1,3} = 0,01$; $p_{2,3} = 0,06$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,5 [4,3; 4,8]	4,7 [4,5; 4,9]	5,2 [4,7; 5,4]	$p_{1,2} = 0,5$; $p_{1,3} = 0,062$; $p_{2,3} = 0,084$

Примечание: МАГ — «маскированная» артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛПВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; КА — коэффициент атерогенности; ИВО — индекс висцерального ожирения; ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов; $p_{1,2,3}$ — значимость различий между группами.

вития РМЖ [20]. Ожирение приводит к активации адипоцитов и избыточному образованию эстрогенов в периферической жировой ткани, а также индуцирует развитие хронического системного воспаления, что способствует клеточной пролиферации и повышает вероятность развития РМЖ. Кроме того, в ряде работ представлены данные, демонстрирующие более высокий уровень ОХС и ТГ у пациентов с ЗНО до начала лечения, что ассоциировано с влиянием онкогенных факторов на липидный обмен [21, 22]. В 2023 году малазийскими учеными представлены данные когортного исследования (2501 женщины разных национальностей с впервые установленным диагнозом РМЖ), где по результатам многопараметрического анализа показано, что более тяжелое бремя сопутствующих кардиометаболических ФР (нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и другое), было связано с неблагоприятными патологическими особенностями РМЖ: крупные размеры опухоли, вовлечение большего числа лимфатических узлов, отдаленные метастазы и другое [23]. Такие результаты поддерживают гипотезу о том, что развитию коморбидности у женщин с АГ и РМЖ способствуют единые патофизиологические механизмы и ФР, в том числе кардиометаболические, что может затруднять клинико-диагностические подходы к таким пациентам [1, 23, 24]. В нашем исследовании расчет ОШ демонстрировал тесную ассоциацию сочетания РМЖ, АГ и МАГ с такими индикаторами кардиометаболического риска, как ОТ/ОБ, ИВО, ИПНЛ, ТГ, ОХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП.

При этом распространенность метаболических нарушений при коморбидности РМЖ и стабильной АГ была выше. Данные корреляционного анализа указывали на устойчивые взаимосвязи показателей висцерального ожирения, ГХС и ГТГ с уровнем ДАД и продолжительностью диастолической гипербарической нагрузки на органы-мишени в течение суток. В группах пациенток с РМЖ, независимо от наличия АГ, помимо определения стандартных показателей липидного профиля, рекомендован расчет такого параметра, как ХС не-ЛПВП, который отражает уровень всех атерогенных фракций холестерина в крови и является более специфичным прогностическим фактором сердечно-сосудистого риска [25, 26]. Важное значение для прецизионной оценки метаболического статуса и прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий принадлежит также комбинированному антропометрическому индексам: ИВО и ИПНЛ [27]. Полученные результаты демонстрируют необходимость особого внимания клиницистов к тщательному мониторингу и своевременной коррекции липидного профиля у данной когорты больных до начала ХТ. Кроме того, своевременное выявление и лечение АГ у женщин с РМЖ еще до начала противоопухолевой лекарственной терапии является важным аспектом междисциплинарного подхода в ведении данной группы пациенток.

Заключение

Среди пациентов с РМЖ, не приступивших к ХТ, выявляется значительное число женщин

**ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ АССОЦИИ ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА
С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ НОРМОТЕНЗИИ, «МАСКИРОВАННОЙ»
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (95 % ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ)**

Показатель	Нормотензия n = 55	МАГ n = 54	АГ n = 45	p-значение
ИМТ 25–30 кг/м ² 30–34 кг/м ²	0,6 [0,4; 0,87] 0,45 [0,3; 0,7]	1,2 [0,84; 1,4] 1,41 [1; 1,6]	1,44 [0,96; 1,56] 1,87 [1,5; 2,2]	p ₁ = 0,76; p ₂ = 0,064; p ₃ = 0,042
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,9 [0,5; 1,2]	1,83 [1,67; 2,5]	3,27 [2,6; 3,81]	p ₁ = 0,09; p ₂ = 0,04; p ₃ = 0,02
ИВО, усл. ед.	1,12 [0,9; 1,69]	1,74 [0,3; 2,5]	2,1 [0,7; 6,9]	p ₁ = 0,06; p ₂ = 0,043; p ₃ = 0,04
ИПНЛ, см × ммоль/л	1,34 [0,94; 1,45]	2,85 [2,4; 3,2]	3,9 [3,4; 4,2]	p ₁ = 0,087; p ₂ = 0,024; p ₃ = 0,001
ОХС > 4,9 ммоль/л	0,46 [0,32; 0,86]	1,64 [1,5; 2,1]	2,4 [1,8; 2,66]	p ₁ = 0,84; p ₂ = 0,019; p ₃ = 0,036
ХС ЛПНП > 3 ммоль/л	0,89 [0,57; 1,24]	1,39 [1,13; 1,62]	1,93 [1,5; 2,08]	p ₁ = 0,074; p ₂ = 0,052; p ₃ = 0,008
ХС ЛПВП < 1 ммоль/л	0,91 [0,7; 1,2]	2,46 [4,04; 4,71]	2,28 [2,13; 2,4]	p ₁ = 0,46; p ₂ = 0,034; p ₃ = 0,041
ТГ > 1,7 ммоль/л	1,18 [0,93; 1,3]	2,2 [1,78; 2,32]	2,9 [2,7; 3,2]	p ₁ = 0,073; p ₂ = 0,048; p ₃ = 0,001
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	2,76 [2,5; 2,92]	3,5 [3,3; 3,75]	4,1 [3,81; 4,37]	p ₁ = 0,021; p ₂ = 0,007; p ₃ = 0,0038
КА, усл. ед.	2,1 [1,81; 2,46]	2,9 [2,81; 3,46]	3,55 [3,35; 3,86]	p ₁ = 0,04; p ₂ = 0,011; p ₃ = 0,013

Примечание: МАГ — «маскированная» артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИВО — индекс висцерального ожирения; ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС не-ЛПВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности; КА — коэффициент атерогенности.

с АГ, в том числе МАГ, что подтверждает высокую распространенность сочетания этих заболеваний. В свою очередь, кардиометаболические ФР чаще фиксировались в группе женщин с РМЖ и АГ. Результаты нашего исследования показали, что СМАД у женщин с впервые выявленным РМЖ является необходимым инструментом для верификации МАГ до начала ХТ. Учитывая кардио-

токсическое влияние лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ, высокий риск ухудшения стабильной АГ и/или появление «новой» АГ, до начала ХТ рекомендовано раннее выявление АГ, МАГ, а также кардиометаболических ФР; индивидуализация программ ведения пациенток с учетом полученных результатов.

Ограничения исследования

Ограничения в данном исследовании могут быть связаны с размером выборки пациенток, спектром анализируемых показателей, отсутствием оценки динамики изменений в процессе лечения. Учитывая наличие более высоких показателей САД и ДАД, а также ИВ САД и ДАД в период сна у пациенток с МАГ по сравнению с группой женщин со стабильной АГ, нельзя исключить вероятность наличия синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у женщин с РМЖ, МАГ и сопутствующим ожирением (в исследовании не проводилась полисомнография или другие сомнологические пробы).

Финансирование / Funding

Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023–0010 Госзадания ФГАОУ ВО «ДВФУ». / The study was carried out within the framework of the project FZNS-2023–0010 of the State Task of the Far Eastern Federal University.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Саталкина Т. С., Кныш С. В., Шекунова О. И. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):147–156. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156 [Brodskaia TA, Gel'cer BI, Satalkina TS, Kny'sh SV, Shekunova OI. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(2):147–156. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156. In Russian].
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). М.: P. Hertsen MORI — branch of the “NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 252 p. In Russian].
- Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rota' OP, Solncev VN, Shal'nova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. Kardiologiya = Cardiology. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595. In Russian].
- Mouhayer E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. Tex Heart Inst J. 2011;38(3):263–265.
- Gernaat SAM, Ho P J, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2017;164(3):537–555. doi:10.1007/s10549-017-4282-9
- Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;4:5–10. doi:10.34215/1609-1175-2022-4-5-10 [Satalkina TS, Brodskaia TA, Gel'cer BI. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationship and clinical significance. Tixookeanskij Medicinskij Zhurnal = Pacific Medical Journal. 2022;4:5–10. doi:10.34215/1609-1175-2022-4-5-10. In Russian].
- Yin AB, Brewster AM, Barac A, Thoman W, Oeffinger KC, Gilchrist SC. Cardiovascular Prevention Strategies in Breast Cancer. JACC CardioOncol. 2019;1(2):322–325. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.001
- Новиков С. Ю., Шумилов П. В., Шестопалов А. В., Морено И. Г. Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением. Педиатрия. 2018;97(3):161–166. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-3-161-166 [Novikov SYu, Shumilov PV, Shestopalov AV, Moreno IG. Pathogenetic mechanisms of arterial hypertension associated with obesity. Pediatria = Pediatrics. 2018;97(3):161–166. doi:10.24110/0031-403X-2018-97-3-161-166. In Russian].
- Орлова Н. В., Старокожева А. Я., Тимошенко А. В. Психосоциальный стресс в обзоре рекомендаций ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований. Медицинский алфавит. 2019;2(30):44–47. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47 [Orlova NV, Starokozheva AY, Timoshchenko AV. Psychoemotional stress in review of ESC/ESH recommendations for treatment of hypertension (2018) and clinical trial results. Meditsinskii Alfavit = Medical Alphabet. 2019;2(30):44–47. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47. In Russian].
- Амбатьелло Л. Г. Стресс-индуцированная артериальная гипертония. Терапевтический архив. 2022;94(7):908–913. doi:10.26442/00403660.2022.07.201733 [Ambat'ello LG. Stress-induced arterial hypertension. Terapevticheski Arkhiv = Therapeutic Archive. 2022;94(7):908–913. doi:10.26442/00403660.2022.07.201733. In Russian].
- Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 [Gel'cer BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. In Russian].
- Лямина Н. П., Наливаева А. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. Российский кардиологический журнал. 2017;22(4):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12 [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2017;22(4):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. In Russian].
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
- Гельцер Б. И., Орлова-Ильинская В. В., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С. Оценка факторов кардио-

метаболического риска при различных фенотипах «маскированной» артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2422. doi:10.15829/1728-8800-2020-2422 [Gel' ser BI, Orlova-II'inskaya VV, Vetrova OO, Kotelnikov VN, Karpov RS. Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2422. doi:10.15829/1728-8800-2020-2422. In Russian].

15. Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллузек М. Ф., Барина И. В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703 [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardio-toxicity of anticancer therapy. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703. In Russian].

16. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J 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). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244

17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

18. Rausch LK, Netzer NC, Hoegel J, Pramsöhler S. The linkage between breast cancer, hypoxia, and adipose tissue. *Front Oncol*. 2017;7:211. doi:10.3389/fonc.2017.00211

19. Bielecka-Dąbrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:35–40. doi:10.2174/1874192401105010035

20. Bhatnagar R, Dixit NM, Yang EH, Sallam T. Cancer therapy's impact on lipid metabolism: mechanisms and future avenues. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925816. doi:10.3389/fcvm.2022.925816

21. Subramaniam S, Kong YC, Yip CH, Thiagarajan M, Pailoor J, Zaharah H et al. Association between pre-existing cardiometabolic comorbidities and the pathological profiles of breast cancer at initial diagnosis: a cross sectional study. *Ecanermedicalscience*. 2023;17:1512. doi:10.3332/ecancer.2022.1512

22. Renzi C, Kaushal A, Emery J, Hamilton W, Neal RD, Racht B et al. Comorbid chronic diseases and cancer diagnosis: disease-specific effects and underlying mechanisms. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(12):746–761. doi:10.1038/s41571-019-0249-6

23. Bhatnagar R, Dixit NM, Yang EH, Sallam T. Cancer therapy's impact on lipid metabolism: mechanisms and future avenues. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:925816. doi:10.3389/fcvm.2022.925816

24. Qi A, Li Y, Yan S, Sun H, Zhao M, Chen Y. Effect of postoperative chemotherapy on blood glucose and lipid metabolism in patients with invasive breast cancer. *Gland Surg*. 2021;10(4):1470–1477. doi:10.21037/gs-21-141

25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

26. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. 2019;51(2):148–154. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.006

27. Шальнова С. А., Деев А. Д., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В. и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):11–6. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-11-16 [Shal'nova SA, Deev AD, Muromtseva GA, Balanova YuA, Imaeva AE, Kapustina AV et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):11–16. In Russian].

Информация об авторах

Саталкина Татьяна Сергеевна — аспирант Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0002-5192-4911, e-mail: satalkina.ts@dvfu.ru;

Гельцер Борис Израйлевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель директора по научной работе Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0002-9250-557X, e-mail: geltser.bi@dvfu.ru;

Бродская Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0002-9836-6339, e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru;

Котельников Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор Департамента клинической медицины Школы медицины ФГАОУ ВО «ДВФУ», ORCID: 0000-0001-5830-1322, e-mail: kotelnikov.vn@dvfu.ru.

Author information

Tatyana S. Satalkina, MD, Postgraduate Student, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-5192-4911, e-mail: satalkina.ts@dvfu.ru;

Boris I. Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific Work, School of Medicine, Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-9250-557X, e-mail: geltser.bi@dvfu.ru;

Tatyana A. Brodskaya, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0002-9836-6339, e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru;

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Far Eastern Federal University, ORCID: 0000-0001-5830-1322, e-mail: kotelnikov.vn@dvfu.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.24:616-005.755



Оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления у пациентов с длительно существующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

М. А. Симакова, Е. А. Золотова, Ю. И. Жиленкова,
О. С. Мельничникова, А. А. Карпов, Т. В. Вавилова,
О. М. Моисеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Статья поступила в редакцию
25.07.23 и принята к печати 02.08.23.

Резюме

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является редким заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Показана роль моноцитарно-макрофагального воспаления в неполной реканализации острого тромботического поражения легочной артерии и формировании ХТЭЛГ. Остается противоречивой роль коагулофибринолитической системы в патогенезе ХТЭЛГ. **Цель исследования** — оценить активность коагулофибринолитической системы и ее взаимосвязь с уровнем моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), а также тяжестью течения заболевания у пациентов с длительно существующей ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В исследование вошло 44 пациента с диагнозом ХТЭЛГ: 21 мужчина (средний возраст $57,0 \pm 11,9$ года) и 23 женщины (средний возраст $53,8 \pm 14,7$ года). Диагноз ХТЭЛГ верифицирован согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией от 2020 года. Контрольную группу составили здоровые доноры ($n = 19$, средний возраст $51,0 \pm 11,9$ года, 10 мужчин, 9 женщин). Все пациенты находились на антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия в терапевтической дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день. Исследование маркеров системы фибринолиза и воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа: активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1). **Результаты.** В группе ХТЭЛГ продемонстрировано увеличение уровня t-PA — 6,06 [4,502; 8,03] нг/мл в сравнении с 2,95 [2,75; 3,56] нг/мл у доноров ($p = 0,00001$). Значимой разницы в уровне PAI-1 и TAFI у больных (34,40 [22,47; 46,43] и 94,67 [90,03; 102,80] нг/мл соответственно) и доноров (24,93 [21,41; 43,88] и 92,68 [87,99; 98,29] нг/мл соответственно) ($p = 0,0970$ и $p = 0,233$) не было найдено. Выявлено значимое повышение уровня MCP-1 у больных с ХТЭЛГ относительно доноров (34,95 [31,00; 42,08] против 26,05 [20,40; 31,33] пг/мл соответственно, $p = 0,016$). Была отмечена корреляция между MCP-1 и показателями фибринолиза t-PA (0,402, $p = 0,046$), PAI-1 (0,437, $p = 0,029$). Также показаны корреляции MCP-1 и маркеров фибринолиза с показателями гемодинамики и физической работоспособности: MCP-1

и SvO₂ (−0,574, p = 0,002), MCP-1 и сердечный индекс (−0,614, p = 0,001), дистанция в тесте шестиминутной ходьбы и t-PA (−0,435, p = 0,006). **Заключение.** В результате исследования продемонстрирована взаимосвязь MCP-1 с показателями активности коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза посттромбоэмболического синдрома и разработки критериев оценки прогноза у пациентов с ХТЭЛГ.

Ключевые слова: моноцитарный хемотаксический фактор 1, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, коагуляционный каскад, система фибринолиза, маркеры воспаления

Для цитирования: Симакова М. А., Золотова Е. А., Жиленкова Ю. И., Мельничникова О. С., Карпов А. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М. Оценка взаимосвязи активации коагулофибринолитической системы и асептического воспаления у пациентов с длительно существующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):493–504. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-493-504. EDN: ATVHGS

The relationship between activation of the coagulo-fibrinolytic system and aseptic inflammation in patients with long-term chronic thromboembolic pulmonary hypertension

M. A. Simakova, E. A. Zolotova, Yu. I. Zhilenkova, O. S. Melnichnikova, A. A. Karpov, T. V. Vavilova, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Received 25 July 2023;
accepted 2 August 2023.

Abstract

Background. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease with a poor prognosis. The role of monocytic-macrophage inflammation in the incomplete recanalization of acute thromboembolic pulmonary artery disease and the formation of CTEPH was shown. The role of the coagulo-fibrinolytic system in the pathogenesis of CTEPH remains controversial. **Objective.** To assess the activity of the coagulo-fibrinolytic system and its relationship with the level of monocytic chemotactic factor 1 (MCP-1), as well as the severity of the disease in patients with long-term CTEPH. **Design and methods.** The study included 44 patients diagnosed with CTEPH: 21 men (mean age 57,0 ± 11,9 years) and 23 women (mean age 53,8 ± 14,7 years). The diagnosis of CTEPH was verified according to the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation for the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension from 2020. The control group consisted of healthy donors (n = 19, mean age 51,0 ± 11,9 years, 10 men, 9 women). All patients were on anticoagulant therapy with enoxaparin sodium at a therapeutic dose of 1 mg/kg subcutaneously twice a day. The study of markers of the fibrinolysis and inflammation system was carried out by enzyme immunoassay: thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), monocytic chemotactic factor 1 (MCP-1). **Results.** In the CTEPH group, an increase in the level of t-PA was demonstrated — 6,06 [4,502; 8,03] vs 2,95 [2,75; 3,56] ng/ml in donors (p = 0,00001). The levels of PAI-1 and TAFI did not differ in patients (34,40 [22,47; 46,43] and 94,67 [90,03; 102,80] ng/mL,

respectively) and donors (24,93 [21,41; 43,88] and 92,68 [87,99; 98,29] ng/ml, respectively) ($p = 0,0970$ and $p = 0,233$). A significant increase in the level of MCP-1 was found in patients with CTEPH compared to donors (34,95 [31,00; 42,08] vs 26,05 [20,40; 31,33] pg/ml, $p = 0,016$, respectively). A correlation was noted between MCP-1 and fibrinolysis indices t-PA (0,402, $p = 0,046$), PAI-1 (0,437, $p = 0,029$). Correlations of MCP-1 and fibrinolysis markers with hemodynamic and physical performance indicators are also shown: MCP-1 and SvO₂ (−0,574, $p = 0,002$), MCP-1 and cardiac index (CI) (−0,614, $p = 0,001$), distance in the six-minute walk test (6MWT) and t-PA (−0,435, $p = 0,006$). **Conclusions.** As a result of the study, the relationship between MCP-1 and the activity of the coagulo-fibrinolytic system and the severity of CTEPH was demonstrated. The data obtained can be used to further study the pathogenesis of postthromboembolic syndrome and develop criteria for assessing prognosis in patients with CTEPH.

Key words: monocytic chemotactic factor 1, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, coagulation cascade, fibrinolysis system, inflammatory markers

For citation: Simakova MA, Zolotova EA, Zhilenkova Yul, Melnichnikova OS, Karpov AA, Vavilova TV, Moiseeva OM. The relationship between activation of the coagulo-fibrinolytic system and aseptic inflammation in patients with long-term chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):493–504. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-493-504. EDN: ATVHGS

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — это редкое прогрессирующее заболевание с поражением легочных сосудов с неблагоприятным исходом при отсутствии лечения [1]. В основе заболевания лежит тромботическая обструкция легочной артерии, чаще протекающая в виде эпизода симптомной острой тромбоэмболии. При этом патогенез процесса трансформации острого тромбоза в ХТЭЛГ остается не до конца изученным [2]. Показано, что у большинства пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) происходит полная реканализация тромбозов с последующим восстановлением тока крови и нормализацией гемодинамических параметров [3], но у небольшой группы больных тромбы организуются (фибрируются) в ветвях легочной артерии, вызывая стойкую обструкцию с перераспределением кровотока и повреждением ранее не пораженных тромбоэмболами сосудов. Вторичная микроваскулопатия, впервые описанная Moser и Bloog [4], проявляется утолщением и эксцентричным фиброзом интимы, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки ветвей легочной артерии малого диаметра (0,1–0,5 мм). Несколько позже было показано, что подобные изменения возникают также дистальнее посттромботической окклюзии и не могут объясняться только гемодинамическим ударом вследствие перераспределения кровотока. P. Dorfmueller и соавторы (2014) в серии экспериментов продемонстрировали роль системно-легочного шунтирования в формировании подобной дистальной васкулопатии [5]. Вторично по отношению ко всем этим изменениям происходят повышение жесткости легочной артерии и увеличение сопротивления легочных сосудов с развитием легочной гипертензии [6].

Несмотря на то, что в основе формирования ХТЭЛГ несомненно лежит тромботическая окклюзия, следует отметить, что имеются противоречивые данные о влиянии «классических» факторов венозной тромбоэмболии на развитие ХТЭЛГ. Так, было продемонстрировано, что распространенность Лейденской мутации фактора V, мутации гена протромбина 20210 G/A, гипергомоцистеинемии, дефицита протеина С, протеина S и антитромбина у пациентов с ХТЭЛГ не отличается от такового у больных с острой легочной эмболией без развития ХТЭЛГ [7]. D. Vonderman с соавторами (2003) показали, что многие, но далеко не все пациенты с ХТЭЛГ имеют высокие уровни фактора свертывания VIII, а причинно-следственная связь между его повышением и ХТЭЛГ остается до сих пор неясной [8, 9]. Наличие волчаночного антикоагулянта или высокого титра антител к кардиолипину встречается у небольшого числа пациентов с ХТЭЛГ [10]. Однако остается неясным, играют ли в трансформации в ХТЭЛГ ключевую роль механизмы, связанные с самим тромбозом/тромболизисом, или механизмы, связанные с воспалением/реканализацией сосудов.

На данный момент имеется не так много исследований системы фибринолиза у пациентов с ХТЭЛГ, при этом их результаты довольно противоречивы: так, в отдельных публикациях была показана взаимосвязь фибринолитических дефектов, связанных с высоким уровнем ингибиторов плазминогена (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1)) с развитием ХТЭЛГ [11, 12]. В то же время существуют работы, не выявившие связи нарушений в работе фибринолитических ферментов с развитием ХТЭЛГ: среди многочисленной группы пациентов, перенесших ТЭЛА, не было аномальных уровней

плазминогена или α 2-антиплазмина в плазме, а также не было выявлено высокого уровня PAI-1 и t-PA в ответ на венозный окклюзирующий тромбоз [1, 13, 14].

Асептическое воспаление является одним из ключевых механизмов развития ХТЭЛГ. Так, при исследовании гистологического материала легочных артерий были, полученного при легочной тромбэндартерэктомии, выявлены периваскулярные и интрамуральные скопления воспалительных клеток, таких как макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы [15]. При этом следует отметить, что наибольший процент от всех воспалительных клеток составляли макрофаги. Еще одной яркой демонстрацией роли воспаления в патогенезе ХТЭЛГ является стабильное повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с этим заболеванием. Так, по данным D. Zabini и коллег (2014) [15], отмечалось повышение уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), хемокиновых лигандов (CXCL9, CXCL10) и макрофагального воспалительного пептида 1 α (MIP-1 α). По данным R. Quarck и соавторов (2015), в плазме крови пациентов с ХТЭЛГ были повышены уровни ИЛ-10, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и MIP-1 α [16]. Противоречивые данные в этих исследованиях были получены для моноцитарного хемотаксического фактора (MCP-1), являющегося одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспаления. MCP-1 (второе название CCL2) относится к группе CC-хемокинов и является мощным фактором хемотаксиса моноцитов. Синтезируется широким рядом клеток, в том числе фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами и макрофагами [17]. Раскрытие роли этого цитокина в формировании ХТЭЛГ, а также установление взаимосвязи уровня MCP-1 и изменений в функционировании коагуляционной и фибринолитической систем позволит точнее понять патогенез данного заболевания и определит возможность использования данного цитокина в качестве маркера тяжести течения ХТЭЛГ.

Таким образом, **целью** настоящего **исследования** было изучение взаимосвязи уровня MCP-1 с активностью коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 44 пациента с впервые поставленным диагнозом ХТЭЛГ, прошедшие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2021–2022 годах: 21 мужчина (средний возраст $57,0 \pm 11,9$ года) и 23 женщины (средний возраст $53,8 \pm 14,7$ года). Диагноз ХТЭЛГ верифицировался согласно клиническим

рекомендациям Минздрава России по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией от 2020 года [18]. Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США), оценку морфофункциональных показателей сердца проводили в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии от 2015 года [19]. Гемодинамические показатели оценивали в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Свана–Ганца (B. Braun Melsungen AG, Германия) путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса (СВ). Легочное сосудистое сопротивление и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам [18]. Для оценки физической работоспособности выполнялся тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [20].

Контрольную группу составили здоровые доноры крови без сердечно-сосудистых, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, эпизодов кровотечений и венозных тромбозных осложнений в анамнезе ($n = 19$, средний возраст $51,0 \pm 11,9$ года, 10 мужчин, 9 женщин).

Все пациенты и доноры подписали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (выписка № 0603–21 от 15 марта 2021 года) в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Взятие крови осуществлялось до выполнения кардиохирургического лечения и до начала ЛАГ-специфической терапии. Все пациенты на момент включения в исследование находились на антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия в терапевтической дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день. Для лабораторных исследований кровь получали путем пункции кубитальной вены в вакуумные пробирки типа Granat Acti-fine с 3,2% цитрата натрия (для исследования системы фибринолиза: TAFI, t-PA, PAI-1) и K_2 ЭДТА (для оценки уровня MCP-1) в качестве антикоагулянта. При включении в исследование пациентам было выполнено тестирование на тромбофилию (мутации FV Leiden, FII G20210A); измерялся уровень D-димера (STA — Liatest D-Di), антитромбина (STA — Stachrom AT III 3), антиген фактора Виллебранда (STA — Liatest VWF: Ag) и активность фактора VIII (STA — Deficient VIII) на анализаторе STA Compact Max (Stago, Франция). С учетом необходимости приема антикоагулянтов обследование на антифосфолипидный синдром включало только оценку уровня критериаль-

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель	ХТЭЛГ (n = 44) Me [Q1; Q3]
Возраст, годы	56,0 [46,0; 67,0]
Женский пол, %	52,3
I/II/III/IV ФК	2/14/27/1
Дистанция в ТШХ, м	314,0 [256,5; 386,25]
Данные лабораторного обследования	
NT-proBNP, пг/мл	852,0 [175,0; 2064,5]
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [73,0; 98,0]
Билирубин, мкмоль/л	20,0 [12,0; 28,5]
Эхокардиографические данные	
Площадь ПП, см ²	26 [22; 33,0]
ПЖ, базальный размер, мм	50 [44; 55,3]
ПЖ/ЛЖ	1,1 [0,9; 1,3]
TAPSE, мм	16 [14; 20]
TAV'S, см/сек	10 [9; 11]
FAC, %	30 [25; 36]
GLS RV _{aver} , %	-14 [-17; -11]
РСДЛА, мм рт. ст.	85 [70; 97]
Данные катетеризации правых камер сердца	
срДЛА, мм рт. ст.	52 [44; 63]
СВ, л/мин	4,3 [3,3; 5,3]
СИ, л/мин × м ²	1,9 [1,7; 2,7]
ЛСС, дин × с × см ⁻⁵	860 [500; 1100]
SvO ₂ , %	62 [55; 67]

Примечание: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК — функциональный класс; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле; GLS RV_{aver} — глобальная продольная деформация правого желудочка; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3].

ных антител к кардиолипину (IgM, IgG) и антител к b2-гликопротеину-I-типа с интервалом 12 недель. Определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось на анализаторе иммунохемилюминесцентном автоматическом CL-1200i (Mindray, Китай), уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) измерялся электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Германия) на анализаторе Cobas (Cobas 2000, Roche Diagnostics, США).

Исследование маркеров системы фибринолиза и воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа: активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI) (Imuclone, Канада), тканевого активатора плазминогена (t-PA) (Technoclonе, Австрия), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) (Technoclonе, Австрия), моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) (Abcam, США) на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США). Полиморфизм гена PAI-1 (SERPINE 1: -675 5G>4G) изучался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора «Кардиогенетика тромбофилия» (ДНК-технологии, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS v.21. Проверка нормальности распределения оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза ХТЭЛГ составило 2,4 [1,7; 3,1] года. Следует отметить низкое значение сердечного индекса обследованной группы (1,9 [1,7; 2,7] л/мин × м²) и большое число пациентов с III функциональным классом ХТЭЛГ (61 %, n = 27), что свидетельствует о тяжести включенных в исследование больных (табл. 1). Указание на верифицированный эпизод ТЭЛА в анамнезе встречалось у 82 % (n = 36), при этом в половине случаев (n = 18) тромбоэмболическое поражение включало главные ветви легочной артерии (так называемая «массивная ТЭЛА»), дисфункция правого желудочка встречалась у 19 % (n = 7) пациентов. Источник тромбоза не выявлен у 28 % (n = 10) больных. На протромботические состояния обследовано 86 % больных (n = 38): у 13 % верифицирован диагноз антифосфолипидного син-

**ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ**

Показатель	Доноры (n = 19) Me [Q1; Q3]	ХТЭЛГ (n = 44) Me [Q1; Q3]	P
D-димер, мкг/мл FEU	0,27 [0,27; 0,31]	0,31 [0,27; 0,48]	0,08
Фибриноген, г/л	2,40 [2,20; 2,53]	3,250 [2,85; 3,73]	0,002
Антитромбин, %	92,00 [77,00; 99,00]	92,00 [86,00; 97,00]	0,492
Антиген фактора Виллебранда, %	84,00 [71,00; 99,00]	189,00 [132,50; 248,00]	0,00001
Активность фактора VIII, %	89,00 [76,25; 115,00]	163,00 [98,50; 225,00]	0,0002
РАI-1, нг/мл	24,93 [21,41; 43,88]	34,40 [22,47; 46,43]	0,097
t-РА, нг/мл	2,95 [2,75; 3,56]	6,06 [4,50; 8,30]	0,00001
TAFI, %	92,68 [87,99; 98,29]	94,67 [90,03; 102,80]	0,233

Примечание: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; FEU — фибриноген-эквивалентные единицы; РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; t-РА — тканевой активатор плазминогена; TAFI — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3].

дрома (n = 5), у 18% — наследственная тромбофилия (n = 7) (гетерозиготное носительство мутации FV Leiden — 6 пациентов, гетерозиготное носительство мутации FII G20210A — 1 пациент). Гетерозиготное носительство полиморфного варианта гена РАI-1 (SERPINE 1: -675 5G>4G) выявлено у 26% (n = 10), гомозиготное носительство — у 32% (n = 12). У 4,5% (n = 2) пациентов с ХТЭЛГ отмечался дефицит антитромбина (менее 70%). Среди других факторов риска трансформации ТЭЛА в ХТЭЛГ встречались следующие состояния: спленэктомия в анамнезе (n = 1), хронические воспалительные заболевания кишечника (n = 1), инфицированные внутрисердечные устройства (n = 2), аутоиммунные заболевания (n = 2), у двух пациентов прослеживалась отчетливая временная связь перенесенной коронавирусной инфекции с дебютом одышки.

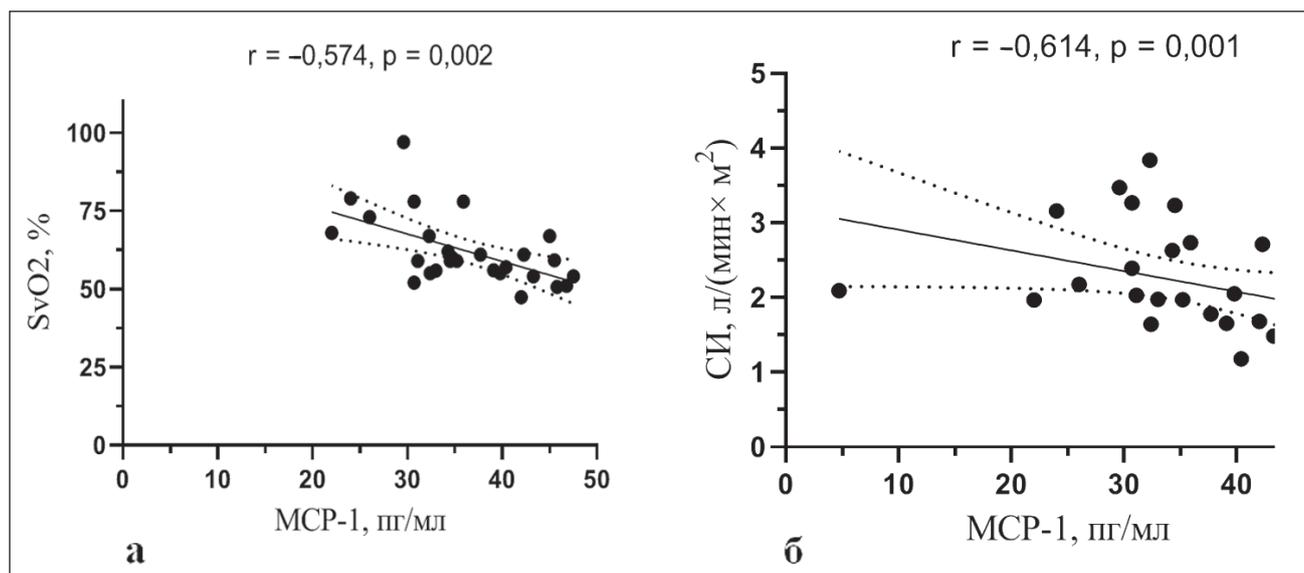
При исследовании показателей состояния системы гемостаза (табл. 2) показано увеличение уровня фибриногена относительно доноров (3,25 [2,85; 3,73] и 2,40 [2,20; 2,53] г/л соответственно, p = 0,002). Уровни антигена фактора Виллебранда и активности фактора VIII были значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой: 189 [133; 248]% против 84 [71; 99]%, p = 0,00001 и 163 [98; 225]% против 89,00 [76; 115]%, p = 0,0002 соответственно. При оценке показателей фибринолитической системы крови продемонстрировано увеличение уровня тканевого активатора плазминогена (t-РА) в группе ХТЭЛГ: 6,06 [4,50; 8,03] нг/мл в сравнении с 2,95 [2,75; 3,56] нг/мл у доноров

(p = 0,00001), а также ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) — различия на уровне тенденции (p = 0,097). При этом при сравнении пациентов с гомозиготным носительством полиморфного варианта гена (генотип 4G/4G) и больных с нормальным вариантом генотипа (генотип 5G/5G) отличий по уровню РАI-1 получено не было (p = 0,776). Различий в уровне TAFI в сравниваемых группах выявлено не было. Отмечена слабая корреляция уровня t-РА с антигеном фактора Виллебранда (0,340, p = 0,012) и с активностью фактора VIII (0,29, p = 0,03).

Выявлено значимое повышение уровня МСР-1 у больных с ХТЭЛГ, при этом уровень СРБ значительно не отличался. Были отмечены следующие корреляции между уровнем МСР-1 и молекулами системы фибринолиза: МСР-1 и t-РА (0,402, p = 0,046), МСР-1 и РАI-1 (0,437, p = 0,029), фибриноген и t-РА (0,453, p = 0,006), фибриноген и РАI-1 (0,406, p = 0,014).

При делении пациентов с ХТЭЛГ по степени тяжести на основании значений сердечного индекса было выявлено, что уровень МСР-1 значительно выше в группе пациентов с сердечным индексом < 2 л/мин × м² по сравнению с пациентами с сердечным индексом > 2 л/мин × м² (42,0 [35,2; 45,5] и 30,9 [25,5; 34,9] пг/мл соответственно, p = 0,0007). Дополнительно о связи с тяжестью течения ХТЭЛГ свидетельствуют полученные ассоциации уровня МСР-1 и маркеров фибринолиза с показателями гемодинамики малого круга кровообращения и физической работоспособности, определяющими прогноз больного: МСР-1 и SvO₂ (-0,574, p = 0,002)

Рисунок 1. Корреляции уровня МСР-1 с насыщенностью смешанной венозной крови (а) и сердечным индексом (б)



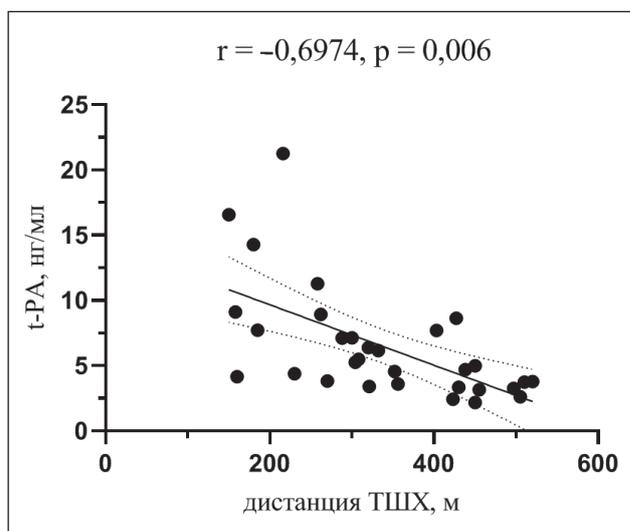
Примечание: SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови; СИ — сердечный индекс.

(рис. 1а), МСР-1 и сердечный индекс ($-0,614$, $p = 0,001$) (рис. 1б), МСР-1 и TAPSE ($-0,444$, $p = 0,018$), дистанция в ТШХ и t-РА ($-0,435$, $p = 0,006$) (рис. 2).

Обсуждение

Одной из трудностей в ведении пациентов с ХТЭЛГ является поздняя диагностика в силу появления симптомов сердечной недостаточности только на поздних стадиях заболевания. При сравнении данных больных, включенных в настоящее исследование, с результатами последнего международного регистра пациентов с ХТЭЛГ ($n = 1010$, период наблюдения с 2015 по 2019 год) следует отметить более позднюю постановку диагноза в нашей группе: время от симптомов до верификации ХТЭЛГ составило 2,4 [1,7; 3,1] против 1,25 [0,6; 2,7] года соответственно. С фактом поздней постановки диагноза связаны более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения, отмеченные в настоящем исследовании, прежде всего значение сердечного индекса, определяющего прогноз заболевания, который составил в нашей группе 1,9 [1,7; 2,7] против 2,2 [1,8–2,7] л/мин \times м² по данным международного регистра. При этом большинство пациентов в обоих исследованиях на момент верификации диагноза находилось в III функциональном классе (61 % для обоих исследований), что подчеркивает важность оптимизации существующего диагностического алгоритма ХТЭЛГ, прежде всего за счет выделения группы риска среди пациентов с острой ТЭЛА, лежащей в основе формирования ХТЭЛГ. В нашем исследовании верифицированный эпизод ТЭЛА встречался чаще при сравнении с дан-

Рисунок 2. Связь уровня t-РА с дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы



Примечание: t-РА — тканевой активатор плазминогена; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы.

ными международного регистра больных с ХТЭЛГ: 82 % случаев против 65,6 % соответственно [21]. При этом массивный тромбоз легочной артерии на момент исходной ТЭЛА ретроспективно нами был зарегистрирован у 50 % пациентов, что соответствует данным Ф.А. Клок и соавторов (2016), подтвердившим роль тромбоза крупных ветвей и дисфункции правого желудочка при ТЭЛА как независимых факторов риска трансформации в ХТЭЛГ [22]. При сравнении распространенности протромботических состояний в нашей группе с данными европейского регистра ХТЭЛГ ($n = 679$) было продемон-

стрировано меньшее число таковых: 37% ($n = 14$ при выполненном обследовании на протромботические состояния у 38 пациентов из 44) против 86% ($n = 585$, без приведения частот выявления конкретных нозологий) [23]. При сопоставлении полученных нами результатов с данными американского регистра пациентов с ХТЭЛГ, опубликованного в 2021 году, отмечалось полное соответствие — протромботические состояния описаны у 37,9% из 552 обследованных больных. Гетерозиготное носительство мутации FV Leiden в нашей группе встречалось у 16% пациентов, дефицит антитромбина у 4,1%, что также согласуется с данными американского регистра, где частота дефицита антитромбина составила 4,9%, а мутации FV Leiden — 9,9% [24]. Следует отметить, что до сих пор спорным остается вопрос о том, что стоит относить к протромботическим состояниям, ассоциированным с трансформацией острого тромбоза в ХТЭЛГ. Так, в ряде исследований было показано, что классические наследственные факторы риска развития ТЭЛА, такие как дефицит протеина С, протеина S и анти-тромбина, а также мутации факторов свертывания крови V и II встречаются у пациентов с ХТЭЛГ не чаще, чем в остальной популяции [10, 25–27]. Среди протромботических состояний особое место занимает антифосфолипидный синдром, являющийся фактором риска как артериальных, так и венозных тромбозов. В ряде исследований с включением пациентов с ХТЭЛГ, идиопатической легочной артериальной гипертензией и здоровых добровольцев показана ассоциация наличия антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта с развитием ХТЭЛГ [10]. Частота детекции стойкого диагностического титра антифосфолипидных антител в нашей группе составила 13%, что значительно меньше, чем зафиксировано американскими коллегами, — 23% [24]. Вероятно, различия в частоте выявления протромботических состояний (особенно антифосфолипидного синдрома) у пациентов с ХТЭЛГ по данным различных регистров могут быть связаны с необходимостью приема антикоагулянтов этими больными, а следовательно, серьезными ограничениями в правилах взятия крови и трудностями трактовки результатов при их несоблюдении. Так, в нашем исследовании скрининг на антифосфолипидный синдром осуществлялся на фоне применения низкомолекулярного гепарина и не включал оценку волчаночного антикоагулянта, что может объяснять более низкую встречаемость данного синдрома. Важно отметить, что самостоятельная прогностическая значимость в отношении трансформации в ХТЭЛГ для критериальных антифосфолипидных антител весьма спорна, при этом несомненна важность их

выявления в ходе обследования пациента для выбора антикоагулянта.

Говоря о патогенезе ХТЭЛГ, следует отметить, что сегодня существует представление о том, что в основе развития заболевания лежит несколько патогенетических компонентов (обструктивная васкулопатия на уровне долевых и сегментарных ветвей легочной артерии, вторичная микроваскулопатия сосудов малого круга кровообращения; рецидивирующее течение ТЭЛА; тромбоз *in situ*), степень вклада которых определяет темпы развития и тяжесть ХТЭЛГ у каждого конкретного пациента. При этом ведущее значение имеют асептическое воспаление и нарушения в коагулофибринолитической системе, тесно связанные между собой на молекулярном уровне. Подчеркивая важную роль нарушений гемостаза, следует уделить особое внимание оси vWF-FVIII-ADAMTS-13. Фактор Виллебранда (vWF) — гликопротеин, синтезируемый преимущественно эндотелиоцитами, имеет протромботический потенциал действия за счет непосредственной активации тромбоцитов и кофакторного протективного действия в отношении фактора свертывания крови VIII. Показано, что у пациентов с ненулевой группой крови по системе ABO уровень антигена vWF повышен в среднем на 25% за счет влияния на посттрансляционный этап синтеза белка. Фрагментация гликопротеина с уменьшением его протромботической активности осуществляется металлопротеиназой ADAMTS-13, дисфункция/дефицит которой также повышает уровень vWF в крови и потенциал его действия [28, 29]. В ряде исследований показана ассоциация повышенного уровня антигена фактора Виллебранда и фактора VIII с ХТЭЛГ, а ненулевая группа крови ABO является давно известным фактором риска развития ХТЭЛГ [8, 30, 31]. В настоящем исследовании большинство пациентов имели ненулевую группу крови ABO (86%; $n = 38$), а уровень антигена vWF и активность фактора VIII были значительно повышены у пациентов при сравнении с контрольной группой. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и свидетельствуют о том, что повышенный уровень антигена vWF и активность FVIII могут рассматриваться в качестве маркеров хронического повреждения эндотелия, в том числе при ХТЭЛГ [32–34]. Кроме того, на примере пациентов с ХТЭЛГ показано, что как гипоксия, так и субклиническое воспаление через активацию транскрипционных факторов (прежде всего NFκB) увеличивают уровень антигена фактора Виллебранда, реализуя механизм иммунопосредованного тромбоза *in situ* [35]. Также на модели экспериментальных животных с ХТЭЛГ было показано, что воспаление способствует сниже-

нию апоптоза эндотелиальных клеток и увеличению экспрессии фактора VIII, приводя к повышению пролиферативной активности гладкомышечных клеток и ремоделированию сосудов малого круга кровообращения [36, 37]. Взаимосвязь протромботических и провоспалительных маркеров также подтверждена в работе N. Skoro-Sajer и соавторов (2018), где уровень антигена vWF положительно коррелировал с уровнем СРБ [38]. Кроме того, в серии исследований бельгийской группы ученых на эндотелиальных клетках пациентов с проксимальным вариантом ХТЭЛГ продемонстрировано значительное повышение экспрессии vWF, адгезивных молекул (ICAM-1) и ИЛ-6 под действием СРБ через сигнальный путь NF-κB, что свидетельствует о роли воспаления в развитии гиперкоагуляционных нарушений [39, 40]. В нашей работе не получено значимых отличий в уровне СРБ в сравниваемых группах, однако концентрация фибриногена была значимо выше в группе пациентов с ХТЭЛГ ($p = 0,002$). Эти данные согласуются с результатом J. K. Hennigs и соавторов (2014), продемонстрировавших ассоциацию повышенного уровня фибриногена в популяции ХТЭЛГ с большинством показателей тяжести заболевания. Кроме того, при мультифакторном регрессионном анализе уровень фибриногена проявил себя как независимый предиктор уровня давления в правом предсердии ($R^2 = 0,269$, $p = 0,008$) и сердечного индекса ($R^2 = 0,362$, $p = 0,076$), определяющих прогноз пациента [41]. В группе пациентов с ХТЭЛГ нами продемонстрировано значимое увеличение уровня моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), обеспечивающего миграцию макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления, что согласуется с результатами других авторов [15, 42, 43]. При этом уровень MCP-1 был значимо выше в группе пациентов с более тяжелым течением, характеризующимся низким значением сердечного индекса менее 2 л/мин/м².

Эндотелий играет ведущую роль в активации фибринолитической системы за счет секреции t-PA, урокиназного активатора плазминогена (u-PA) и их ингибитора PAI-1. При этом в условиях венозного тромбоза и дисфункции эндотелия показано резкое увеличение секреции t-PA [44]. В нашей работе продемонстрировано значимое повышение уровня активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с контрольной группой, что согласуется с данными других авторов [14]. Нами выявлены положительная корреляция между уровнем MCP-1 и t-PA (0,401, $p = 0,046$), а также слабая положительная связь t-PA с уровнем антигена vWF (0,340, $p = 0,012$) и активностью FVIII (0,291, $p = 0,03$), что говорит в пользу

взаимосвязи персистирующего субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и активации фибринолитической системы. Обнаружена также обратная связь повышения t-PA со снижением толерантности к нагрузке, определяемой дистанцией в тесте шестиминутной ходьбы, что, вероятно, свидетельствует о связи степени дисфункции/активации эндотелия с тяжестью ХТЭЛГ (рис. 2). Вслед за повышением уровня в крови активатора плазминогена клетками эндотелия, фибробластами и макрофагами осуществляется синтез ингибитора фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, PAI-1), для которого показан эффект стабилизации тромба за счет стимуляции отложения в нем коллагена и других белков внеклеточного матрикса [45–47]. В настоящем исследовании обнаружена лишь тенденция повышения уровня PAI-1 в группе ХТЭЛГ (34,40 [22,47; 46,43] нг/мл) при сравнении с донорами (24,93 [21,41; 43,88] нг/мл), $p = 0,092$. При делении пациентов в зависимости от встречаемости 4G-аллеля полиморфизма гена PAI-1 SERPINE 1 (–675 5G>4G), снижающего фибринолитическую активность PAI-1 (у 16,7% пациентов — гетерозиготное носительство полиморфизма, у 14,3% пациентов — гомозиготное), также не было получено отличий в уровне PAI-1. Эти результаты согласуются с данными I. Lang и соавторов (1994), полученными в серии экспериментов с эндотелиальными клетками, взятыми в ходе легочной тромбэндартерэктомии из участка стенки легочной артерии вне посттромботического поражения у больных с ХТЭЛГ и у пациентов с ортотопической трансплантацией в качестве группы сравнения. Не выявлено также отличий в уровне секреции t-PA и активности PAI-1 при совместном культивировании лизата клеток эндотелия от пациентов ХТЭЛГ и группы сравнения с культурой гладкомышечных клеток [48]. Кроме того, в клинической работе N. Yaoita и коллег (2016) на пациентах с ХТЭЛГ и легочной артериальной гипертензией не показано отличий уровня PAI-1 в группе пациентов и контрольной группе, а также ассоциации уровня PAI-1 с выживаемостью больных [11]. Также в настоящем исследовании уровни общего тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), синтезируемого преимущественно клетками печени в группе ХТЭЛГ и контроля, не различались. В ряде экспериментальных работ ранее было продемонстрировано влияние активированного TAFI на увеличение пролиферации гладкомышечных клеток и моноцит-макрофагальную активацию [49]. При этом в экспериментальной работе T. Satoh с соавторами (2017) также не было получено отличий в уровне общего TAFI (активи-

рованный (ТАFІа) плюс неактивированный) в плазме между пациентами с ХТЭЛГ, пациентами с легочной артериальной гипертензией и контрольной группы, при этом уровни ТАFІа в плазме показали 10-кратное увеличение у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с пациентами с легочной артериальной гипертензией и контрольной группы [12]. Эти результаты в целом могут указывать на то, что у пациентов с ХТЭЛГ фибринолитическая система не повреждена и нормально функционирует в ответ на персистенцию тромба. Выявленные нарушения в большей степени определяются резистентностью фибрина к литическому действию плазмина [50–52]. В условиях ремоделирования и фиброзной трансформации острого тромба сохраняющееся повышение уровня t-РА ассоциировано прежде всего с активацией и дисфункцией эндотелия, характерных для посттромбоэмболического синдрома в целом и ХТЭЛГ в частности.

Заключение

В результате исследования продемонстрирована взаимосвязь МСР-1 с показателями активности коагулофибринолитической системы и тяжестью течения ХТЭЛГ. Полученные данные подчеркивают роль асептического воспаления в активации эндотелия, а также вероятный вторичный характер индукции коагулофибринолитической системы у пациентов с длительно существующей ХТЭЛГ. Результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза посттромбоэмболического синдрома и разработки критериев оценки прогноза у пациентов с ХТЭЛГ.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; гранта Санкт-Петербургского научного фонда (соглашение № 41/2022 от 14.04.2022). / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; grant of St Petersburg Science Foundation (Agreement No. 41/2022 от 14.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Annals ATS*. 2016;13(Suppl.3): S215–S221. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
- Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605–1613. doi:10.1164/rccm.201011-1854CI
- Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(4):319–330. doi:10.1177/1089253214536621
- Moser KM, Bioor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103(3):685–692.
- Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas De Montpréville V, Boulate D, Paul JF et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275–1288.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112. doi:10.1183/16000617.0112-2016
- Morris TA. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and genetic insights. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):422–429.
- Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):372–376. doi:10.1160/TH03-02-0067
- Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1031–1040. doi:10.1007/s10741-019-09802-4
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15(2):395.
- Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(6):1293–1301. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306845
- Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R et al. Activated TAFI promotes the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a possible novel therapeutic target. *Circ Res*. 2017;120(8):1246–1262. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310640
- Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*. 1994;90(2):706–712. doi:10.1161/01.CIR.90.2.706
- Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1992;86(4):1241–1248. doi:10.1161/01.CIR.86.4.1241
- Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, Bálint Z et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2014;44(4):951–962. doi:10.1183/09031936.001450132.
- Quarck R, Wynants M, Verbeke E, Meys B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):431–443.

17. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(PtB):107598.
18. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, Volkov AV, Veselova TN, Galyavich AS et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2021;26(12):4683.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–271.
20. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117.
21. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00850–02020.
22. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb and Haemost*. 2016;14(1):121–128.
23. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859–871.
24. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, Benza RL, Channick RN, Davis RD et al. Results from the United States chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *Chest*. 2021;160(5):1822–1831.
25. Wong CL, Szydło R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):201–206.
26. Dodson MW, Cirulis MM, Li H, Yue Z, Brown LM, Elliott CG. Frequency of thrombotic risk factors in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism: a case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:107602962110732.
27. Lian TY, Liu JZ, Guo F, Zhou YP, Wu T, Wang H et al. Prevalence, genetic background, and clinical phenotype of congenital thrombophilia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC: Asia*. 2022;2(3):247–255.
28. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;33(2):325–331. doi:10.1183/09031936.00087608
29. Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood*. 2020;136(25):2864–2874.
30. Newnham M, South K, Bleda M, Auger WR, Barberà JA, Bogaard H et al. The ADAMTS 13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801805.
31. Fauché A, Presles E, Sanchez O, Jaïs X, Le Mao R, Robin P et al. Frequency and predictors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first unprovoked pulmonary embolism: Results from PADIS studies. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2850–2861.
32. Vrigkou E, Tsantes A, Konstantonis D, Rapti E, Maratou E, Pappas A et al. Platelet, fibrinolytic and other coagulation abnormalities in newly-diagnosed patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Diagnostics*. 2022;12(5):1238.
33. Manz XD, Szulcek R, Pan X, Symersky P, Dickhoff C, Majolée J et al. Epigenetic modification of the von willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(7):806–818. doi:10.1164/rccm.202109-2075OC
34. Remková A, Šimková I, Valkovičová T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9700–9707.
35. Mojiri A, Alavi P, Lorenzana Carrillo MA, Nakhaei-Nejad M, Sergi CM, Thebaud B et al. Endothelial cells of different organs exhibit heterogeneity in von Willebrand factor expression in response to hypoxia. *Atherosclerosis*. 2019;282:1–10.
36. Deng C, Zhong Z, Wu D, Chen Y, Lian N, Ding H et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2017;7(1):2270.
37. Wu D, Chen Y, Wang W, Li H, Yang M, Ding H et al. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):492.
38. Skoro-Sajer N, Gerges C, Gerges M, Panzenböck A, Jakowitsch J, Kurz A et al. Usefulness of thrombosis and inflammation biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension-sampling plasma and surgical specimens. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(9):1067–1074.
39. Wynants M, Quarck R, Ronisz A, Alfaro-Moreno E, Van Raemdonck D, Meyns B et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):886–894.
40. Wynants M, Vengethasamy L, Ronisz A, Meyns B, Delcroix M, Quarck R. NF- κ B pathway is involved in CRP-induced effects on pulmonary arterial endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(12):L934-L942.
41. Hennigs JK, Baumann HJ, Lüneburg N, Quast G, Harbaum L, Heyckendorf J et al. Fibrinogen plasma concentration is an independent marker of haemodynamic impairment in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2014;4(1):4808.
42. Magoń W, Stępniewski J, Waligóra M, Jonas K, Przybylski R, Podolec P et al. Changes in inflammatory markers in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Cells*. 2022;11(9):1491.
43. Zhang M, Zhang Y, Pang W, Zhai Z, Wang C. Circulating biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(2):1–13.
44. Chia S, Ludlam CA, Fox KAA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):333–339.
45. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol*. 2012;227(2):493–507.
46. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9800):1379–1387.
47. Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):1031–1040.
48. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*. 1994;90(2):706–712.
49. Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, Suzuki K et al. Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting

inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 2014;115(8):738–750.

50. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC, Morris TA. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thrombosis Research.* 2013;132(6):729–734.

51. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1270–1275. doi:10.1164/rccm.200506-916OC

52. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009;114(9):1929–1936.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Золотова Екатерина Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0001–7399–2811, e-mail: Zolotova_EA@almazovcentre.ru

Жиленкова Юлия Исмаиловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0003–2756–0334, e-mail: Zhilenkova_YuI@almazovcentre.ru

Мельничникова Ольга Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID:0000–0001–6972–6377, e-mail: Melnichnikova_OS@almazovcentre.ru

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0114–5896, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–8537–3639, e-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru.

Author information

Maria A. Simakova, MD, PhD, Head, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Ekaterina A. Zolotova, MD, Junior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National

Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–7399–2811, e-mail: Zolotova_EA@almazovcentre.ru

Yuliya I. Zhilenkova, MD, PhD, Associate Professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–2756–0334, e-mail: Zhilenkova_YuI@almazovcentre.ru;

Olga S. Melnichnikova, MD, PhD, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–6972–6377, e-mail: Melnichnikova_OS@almazovcentre.ru;

Andrey A. Karpov, PhD, MD, Head, Laboratory of Pulmonary vascular Disease, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0114–5896, e-mail: Karpov_AA@almazovcentre.ru;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–8537–3639, e-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Non-Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1:616–053.82



Синдром EVA и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста по данным работы Университетского центра здоровья СтГМУ

**М. Е. Евсевьева, О. В. Сергеева, В. Д. Кудрявцева,
В. В. Пензова, О. В. Овчинникова, И. Н. Гачкова,
М. С. Крючков**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

Контактная информация:

Евсевьева Мария Евгеньевна,
ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ»
Минздрава России,
ул. Мира, д. 310, Ставрополь,
Россия, 355017.
Тел.: 8 (8652) 56–09–05.
E-mail: evsevieva@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
17.12.22 и принята к печати 15.06.23.*

Резюме

Актуальность. До сих пор идет дискуссия о том, что первично, а что вторично — повышение артериального давления (АД) или сосудистое ремоделирование. **Цель исследования** — оценка встречаемости случаев преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA (Early Vascular Aging) в изолированном виде и в сочетании с артериальной гипертензией у молодежи с учетом массы тела (МТ) и проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ). **Материалы и методы.** Обследованы 346 человек в возрасте от 18 до 25 лет (юношей 131 или 37,9%, девушек 215 или 62,1%). Сначала обследованных делили на терцильные группы по такому показателю сосудистой жесткости (СЖ), как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI (cardio-ankle vascular index), который определяли с помощью аппарата VaSera VS-1500N (Fucuda Denshia, Япония). СЖ расценивается как главная детерминанта сосудистого старения. При этом верхний CAVI-терциль такого распределения среди лиц одного пола и возраста соответствует синдрому EVA. Первый же терциль соответствует благоприятному и средний — обычному сосудистому старению. Затем анализировали ассоциированность указанных фенотипов старения с уровнем АД, МТ и выраженностью признаков ДСТ. Контрольную группу сформировали из нормотензивных представителей первой и второй CAVI-терцильных групп. Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoftInc, USA). **Результаты.** Оказалось, что у юношей и девушек частота случаев изолированного увеличения СЖ составляет 16,8% и 26,5%, в сочетании с повышенным АД — 17,6% и 6,5%, изолированного увеличения АД — 39,6% и 14,0%, а нормотензии в сочетании с сохранным эластическим потенциалом — 26,0% и 53,0%. Среди нормотензивных обладателей и обладательниц изолированной повышенной СЖ лица с избыточной МТ составили 14,8% и 4,9%, а недостаточной МТ — 48,2% и 29,5% соответственно. Последние характеризовались более высоким числом признаков ДСТ по сравнению с контролем. А среди юношей и девушек с наличием повышенного АД без увеличения СЖ, напротив, преобладали лица с избыточной МТ и ожирением. **Заключение.** Среди молодежи случаи повышенной СЖ далеко не всегда сочетаются с такими традиционными факторами риска, как высокое АД и ожирение, что обусловлено так называемым молодежным «парадоксом ожирения», а также наличием ДСТ. При проведении профилактических обследований молодежи необходимо осуществлять своевре-

менную дифференциальную диагностику синдрома EVA с ДСТ, при которой также возможно повышение СЖ за счет развития своеобразной диспластико-ассоциированной ангиопатии. Без такого подхода невозможно осуществлять корректное формирование групп сердечно-сосудистого риска и эффективное проведение индивидуализированных превентивных вмешательств среди молодежи.

Ключевые слова: фенотипы сосудистого старения, молодежь, сосудистая жесткость, факторы риска, дисплазия соединительной ткани

Для цитирования: Евсевьева М. Е., Сергеева О. В., Кудрявцева В. Д., Пензова В. В., Овчинникова О. В., Гачкова И. Н., Крючков М. С. Синдром EVA и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста по данным работы Университетского центра здоровья СтГМУ. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):505–517. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-505-517. EDN: ATVTBK

EVA syndrome and hypertension in young people according to the work of the University Health Center of the StSMU

M. E. Evseyeva, O. V. Sergeeva, V. D. Kudryavtseva,
V. V. Penzova, O. V. Ovchinnikova, I. N. Gachkova,
M. S. Kryuchkov
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Corresponding author:
Maria E. Evseyeva,
Stavropol State Medical University,
310 Mira str., Stavropol, 355017 Russia.
Phone: 8 (8652) 56–09–05.
E-mail: evsevieva@mail.ru

*Received 17 December 2022;
accepted 15 June 2023.*

Abstract

Relevance. There is still a discussion about what is primary and what is secondary — an increase in blood pressure (BP) or vascular remodeling. **Objective.** To assess the occurrence of isolated cases of Early Vascular Aging (EVA) syndrome and in combination with arterial hypertension/prehypertension in young people, taking into account body mass (BM) and manifestations of connective tissue insufficiency (CTI). **Design and methods.** In total, 346 people aged 18 to 25 years (131 boys or 37,9% and 215 girls or 62,1%) were examined. At first, the examined persons were divided into tercile-groups according to the indicator of vascular stiffness (VS) — the cardio-ankle vascular index (CAVI) (VaSera VS-1500N, Fucuda Denshia, Japan). VS is regarded as the main determinant of vascular aging. The upper CAVI-tercile of this distribution among persons of the same sex and age corresponds to the EVA-syndrome. The first tercile corresponds to the favorable and the average one corresponds to normal vascular aging. Then the association of these aging phenotypes with the level of BP, BM and the severity of signs of CTI was analyzed. The control group comprised normotonic representatives of the first and second CAVI-tercile groups. Data processing was carried out using the software package “Statistica 10.0” (StatSoftInc, USA). **Results.** In boys and girls, the incidence of isolated increases in VS is 16,8% and 26,5%, in combination with increased BP — 17,6% and 6,5%, isolated increases in BP — 39,6% and 14,0%, and normotension in combination with preserved elastic potential — 26,0% and 53,0%. Among normotonic boys and girls of isolated elevated VS, persons with excessive BM accounted for 14,8% and 4,9%, and with insufficient BM — 48,2% and 29,5%, respectively. The latter persons were characterized by a significantly higher number of signs of CTI compared to the control. And among the boys and girls of increased BP without an increase in VS, on the contrary, persons with excess BM and obesity are prevalent. **Conclusions.** Among young people, cases of increased VS are not always combined with such traditional risk factors as high BP and obesity, which is due to

the so-called youth “obesity paradox”, as well as CTI. In preventive examinations of young people, differential diagnosis of the true EVA-syndrome with CTI should be performed, in the latter VS may increase due to the development of dysplastic-associated angiopathy. It is essential for the correct selection of cardio-vascular risk groups and further individualized preventive interventions among young people.

Key words: vascular aging phenotypes, youth, vascular stiffness, risk factors, connective tissue insufficiency

For citation: Evseyeva ME, Sergeeva OV, Kudryavtseva VD, Penzova VV, Ovchinnikova OV, Gachkova IN, Kryuchkov MS. EVA syndrome and hypertension in young people according to the work of the University Health Center of the StSMU. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):505–517. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-505-517. EDN: ATVTBK

Введение

Несмотря на внедрение инновационных кардиологических лечебных технологий, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в общей структуре смертности [1]. Кроме того, указанные технологии нередко имеют свои ограничения — отсутствие влияния на патогенез основных сердечно-сосудистых заболеваний и весьма высокую стоимость [2], поэтому требуется дальнейшее внедрение программ первичной профилактики [3, 4], причем в формате ранних превентивных вмешательств [5, 6]. То есть первичная профилактика должна стартовать в молодом и даже в детском возрасте, так как уже показано, что клиническая манифестация основных сердечно-сосудистых заболеваний имеет место в среднем спустя 30 лет после начала своего развития в стенке артерий [7]. В указанном контексте весьма перспективным выглядит концепция преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA (Early Vascular Aging) [8, 9]. Она дает понимание патофизиологии старения сосудов, его последствий и терапевтических возможностей и тем самым обеспечивает преимущество, которое может быть использовано для своевременной профилактики и выживания без сердечно-сосудистых заболеваний. Эта концепция обосновывает целесообразность использования массового ангиоскрининга для осуществления доклинической диагностики раннего сосудистого ремоделирования с помощью оценки сосудистой жесткости (СЖ), которую эксперты однозначно рассматривают как важную детерминанту указанного синдрома EVA [10, 11]. Подобное обследование лучше всего осуществлять в рамках организованных коллективов [12]. Имеются данные о роли доклинической диагностики сердечно-сосудистого статуса студентов и призывников [13–15], а также беременных [16]. Уже продемонстрирована прогностическая значимость как факторов риска (ФР), так и повышенной СЖ у молодых людей для выявления повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий в дальнейшей возрастной перспективе [17–20]. В связи с этим актуально своевременно изучать у лиц молодого возраста соотношение сосудистых

отклонений с основными ФР и в первую очередь с артериальной гипертензией (АГ), так как до сих пор продолжаются дискуссии, что первично, а что вторично — повышенное артериальное давление (АД) или сосудистое ремоделирование [21, 22]. Кроме повышенного АД, интерес представляет учет не только избыточной, но и недостаточной массы тела (МТ). Дело в том, что наш опыт проведения молодежного ангиоскрининга в Университетском центре здоровья СтГМУ в рамках национального проекта «Вуз — территория здоровья» указывает, что в некоторых случаях у молодых людей требуется проведение ранней дифференциальной диагностики для своевременного исключения случаев со сходными сосудистыми нарушениями, не связанными с ранним атеро- и артериосклерозом. В этом отношении следует обращать внимание на молодых лиц с недостаточной МТ [23, 24], которая является одним из основных признаков генетически детерминированной патологии типа наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) [25, 26]. Ведь уже есть данные о связи повышения СЖ с различными вариантами ННСТ, одним из основных признаков которых, в свою очередь, является дефицит МТ. Важно учитывать, что ННСТ все чаще фиксируются у современной молодежи, и эксперты связывают это с увеличивающейся нагрузкой на генетический аппарат человека в текущих неблагоприятных условиях внешней среды [23]. То есть встает вопрос о своевременной дифференциальной диагностике различных вариантов доклинического сосудистого ремоделирования у молодых лиц. Дифференциация касается раннего атеро- и артериосклероза в рамках преждевременного сосудистого старения и наследственной ангиопатии, ассоциированной с ННСТ. Это крайне важно для оптимального формирования дальнейших индивидуализированных программ профилактических вмешательств.

Цель исследования — оценка встречаемости синдрома EVA в изолированном виде и в сочетании с АГ у молодежи с учетом МТ и проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы

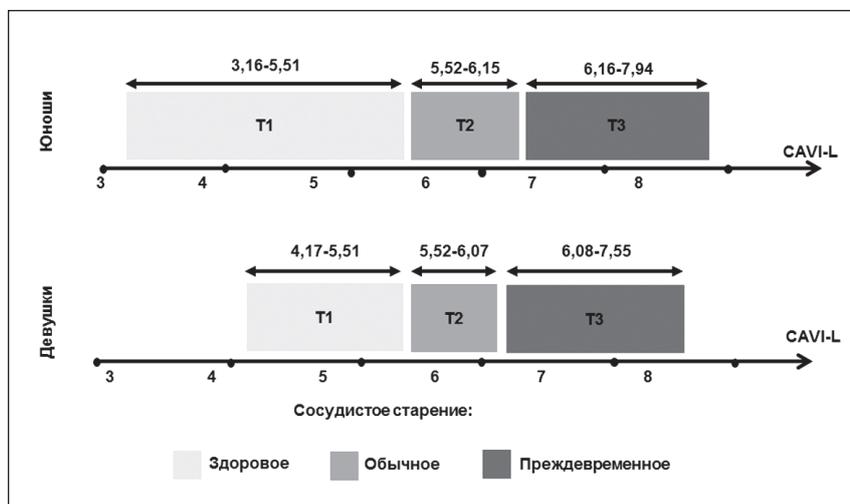
Обследованы 346 человек в возрасте от 18 до 25 лет (131 юноша и 215 девушек) на базе центра здоровья СтГМУ в рамках федеральной программы «Вуз — территория здоровья». Ангиологический скрининг проводили с помощью аппарата VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония). В течение 10 минут до начала исследования обследуемый находился в состоянии покоя. Измерения проводились в тихом кабинете, в положении обследуемого лежа на спине. Указанный аппарат позволяет оценить такой показатель СЖ, как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс или CAVI (cardio-ankle vascular index) слева (L) и справа (R). Этот параметр имеет свои преимущества, так как, в отличие от показателя скорости пульсовой волны, не зависит от уровня текущего АД в момент проведения измерения [10]. АД измерялось в процессе ангиологического скрининга в положении лежа на спине с помощью упомянутого выше аппарата. CAVI-R соотносили с АД на правой руке, а CAVI-L соотносили с АД на левой руке. По причине более высоких средних значений CAVI на левой руке таблицы и графики содержат данные CAVI-L. Согласно рекомендациям международных экспертов [27–29], использование интервального анализа в однородной по полу и возрасту выборке показателя СЖ позволяет определить носителей различных вариантов сосудистого старения. При осуществлении терцильного анализа верхний CAVI-терциль такого распределения среди лиц одного пола и возраста соответствует преждевременному сосудистому старению или синдрому EVA, указывающему на наличие повышенной СЖ. Первый же CAVI-терциль соответствует благоприятному, а средний CAVI-терциль — обычному сосудистому старению. На основании собственной базы

данных [14], которая регулярно расширяется, нами определены количественные параметры каждого из описанных терцилей с учетом пола (рис. 1), что позволило использовать их в качестве диагностического инструментария для соотнесения каждого обследуемого лица с соответствующим фенотипом сосудистого старения.

Затем анализировали представителей каждой терцильной группы на предмет их ассоциированности с уровнем АД для выделения носителей одного из четырех гемодинамических вариантов: повышенная СЖ в изолированном виде, то есть на фоне нормотензии (отобраны из группы верхнего терциля); повышенная СЖ в сочетании с АГ и прегипертензией (ПГ) (АГ/ПГ) (также отобраны из группы верхнего терциля); повышенное АД в изолированном виде, то есть на фоне сохранного сосудистого эластического статуса (отобраны из групп нижнего и среднего терцилей) и благоприятный гемодинамический вариант в рамках контрольной группы, в которую входили нормотензивные лица с сохранным сосудистым эластическим статусом (также отобраны из групп нижнего и среднего терцилей).

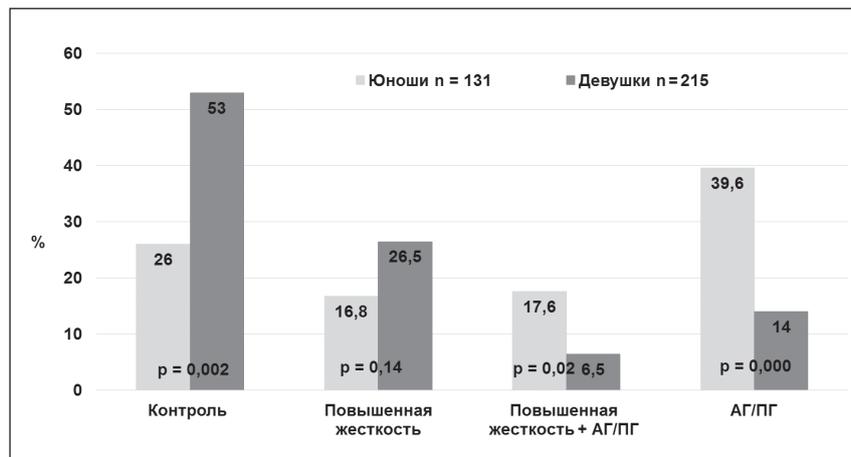
Группу повышенного офисного АД формировали из носителей высокого нормального АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) и АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше), а группу нормального офисного АД — из лиц с АД 129/84 мм рт. ст. и ниже. ПГ вошла в группу «повышенного АД», так как наши наблюдения свидетельствуют о частой ее трансформации в АГ у студентов за период их обучения в вузе. Оценку МТ проводили с учетом пола в соответствии с классификацией, используемой Европейской ассоциацией превентивной, предиктивной и персонализированной медицины (ЕРМА): недостаточная МТ у женщин (Ж) при индексе МТ (ИМТ) < 19 кг/м², у мужчин (М)

Рисунок 1. Терцильное распределение лиц молодого возраста с учетом индекса CAVI-L (n = 346)



Примечание: CAVI-L — cardio ankle vascular index left (сердечно-сосудистый индекс слева).

Рисунок 2. Гемодинамические варианты у лиц молодого возраста (n = 346 по САVI-L)



Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ПГ — прегипертензия.

при ИМТ < 20 кг/м²; избыточная МТ у Ж при ИМТ 25–30 кг/м², у М — при ИМТ 26–30 кг/м²; ожирение, класс I: ИМТ 30–35 кг/м², класс II: ИМТ 35–40 кг/м², класс III: ИМТ > 40 кг/м² [30]. С учетом современных данных о прогностическом потенциале не только повышенной, но и недостаточной МТ [31], а также наших результатов, свидетельствующих об особом характере соотношения СЖ и ИМТ в молодом возрасте [32], в данной работе мы уделили внимание конституционально-весовым параметрам обладателей разных гемодинамических вариантов. Кроме того, из юношей и девушек с повышенной СЖ сформировали две подгруппы — с наличием у них недостаточной МТ и без нее. Последние две подгруппы изучали на предмет представленности различных фенотипических признаков ННСТ и их выраженности в соответствии с диагностическим списком наиболее специфичных проявлений из Гентских рекомендаций 2-го пересмотра (синдром большого пальца — 1 балл, синдром запястья — 1 балл, наличие того и другого — 3 балла, внешние стигмы: деформация грудной клетки или позвоночника (сколиоз, кифоз) — 1 балл, повышенная растяжимость кожи — 1 балл, гипермобильность суставов — 1 балл и так далее) [23, 33]. Такой формат исследования позволил нам оценить у молодежи диагностическую значимость наличия недостаточной МТ как важного скринингового маркера самой ДСТ. Эти данные необходимы для совершенствования системы молодежной диспансеризации в целом. Особенности ассоциаций других ФР, включая курение, отягощенную наследственность, липиды крови и другое с показателем СЖ у обсуждаемого молодого контингента были изложены нами ранее [14, 32]. Критерии включения: возраст 18–25 лет, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения:

занятие профессиональным спортом, беременность на момент исследования, острое респираторное заболевание на момент исследования, аллергические и иммуновоспалительные заболевания, отказ обследуемого от участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, показатели отражены в виде $M \pm m$. Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины. Сравнение в двух независимых выборках проводили с помощью критерия Стьюдента, в трех и более группах использовали систему ANOVA. При сравнении относительных величин применяли критерий χ^2 . Значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Данные проведенного анализа (рис. 2) показывают, что определенная часть обследованных молодых людей является обладателями изолированного увеличения СЖ, то есть у них повышенная ригидность артериальной стенки сочетается с офисной нормотензией и даже с гипотензией. Несколько чаще такой феномен встречается среди девушек, но различия с юношами по СЖ не достигают значимого

уровня. Имеет место также изолированное присутствие офисного повышения АД в условиях сохранного эластического потенциала сосудистой стенки. Указанный вариант гемодинамического статуса отмечается в 3 раза чаще среди юношей по сравнению с их сверстницами ($p < 0,001$). Сочетанный вариант увеличенной СЖ вместе с повышенным АД зарегистрирован также чаще в 2,6 раза ($p = 0,024$) у представителей мужского пола. Более половины девушек и лишь четверть юношей ($p = 0,02$) оказались носителями так называемого благоприятного гемодинамического статуса, который в обсуждаемом аспекте означает сочетание наличие не повышенного АД и достаточно сохранного эластического статуса артерий в рамках не преждевременного сосудистого старения, которое соответствует первому и второму САVI-терцилям. Такое подразделение молодежной популяции в соответствии с представленными вариантами гемодинамического статуса по результатам превентивного ангиоскрининга может давать весьма эффективные инструменты для доклинической диагностики особенностей сосудистого ремоделирования в самом начале патогенетического кардиоваскулярного континуума.

С этих позиций в контексте углубленного изучения взаимосвязей синдрома EVA и АГ у молодежи мы оценивали также место МТ, проблема изменения которой становится все актуальнее для современной молодежи. При этом угрозы для здоровья молодежи представляет как повышенная, так и недостаточная МТ, хотя профиль этих угроз, как известно, сильно различается. Целесообразно рассмотреть встречаемость носителей разных вариантов МТ среди молодых лиц с описанными типами гемодинамического статуса (рис. 3, 4).

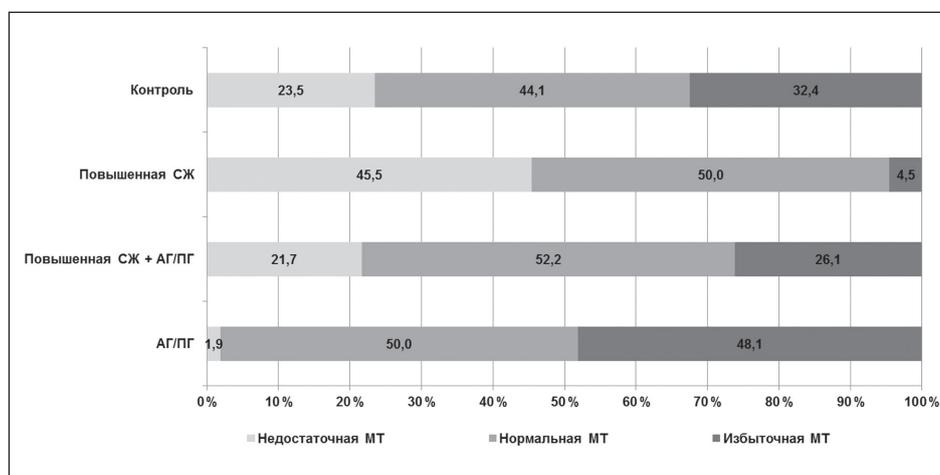
В группе юношей с изолированным повышением СЖ лица с недостаточной МТ составляют почти половину, и их регистрируется в 3,2 раза больше, чем носителей избыточной МТ и ожирения (рис. 3). В группе девушек со сходным гемодинамическим статусом лица с недостаточной МТ составляют почти третью часть, и описанная тенденция их соотношения с полными сверстницами выражена еще сильнее, так как первых в шесть раз больше, чем вторых (рис. 4).

В группе юношей с увеличенной СЖ в сочетании с повышенным АД лица с недостаточной МТ составляют почти третью часть, и их соотношение с носителями избыточной МТ и ожирения в целом повторяют соотношения среди юношей с изолированным ростом СЖ. Девушек со сходным гемодинамическим вариантом, во-первых, практически в три раза меньше, чем юношей, а во-вторых, среди них лица с недостаточной МТ вообще отсутствуют.

Среди юношей с изолированным повышением АД лица с избыточной МТ составляют практически 45% и при этом их в 8,3 раза больше, чем сверстников с недостаточной МТ. Среди девушек с изолированной АГ/ПГ носительниц избыточной МТ и ожирения оказалось более трети, а описанная тенденция их соотношения со стройными девушками выражена несколько слабее — в 3,5 раза.

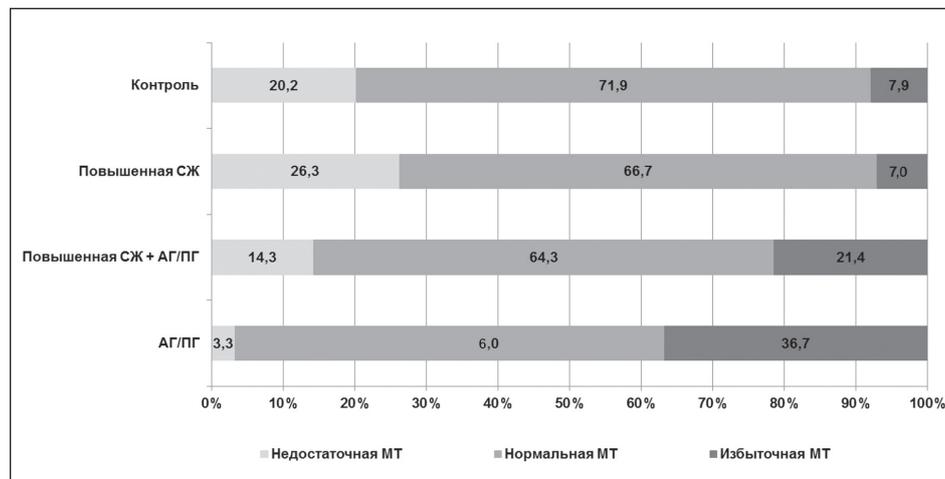
У нормотензивных юношей с сохранным эластическим потенциалом из контрольной группы лиц с избыточной МТ и ожирением фиксируется в 4 раза больше по сравнению с носителями недостаточной МТ, а среди девушек с аналогичным гемодинамическим статусом, напротив, носительниц недостаточной МТ оказалось в 2,5 раза больше по сравнению с полными сверстницами.

Рисунок 3. Встречаемость различных вариантов массы тела у юношей с учетом гемодинамических вариантов (n = 131 по САVI-L)



Примечание: СЖ — сосудистая жесткость; АГ — артериальная гипертензия; ПГ — прегипертензия; МТ — масса тела.

Рисунок 4. Встречаемость различных вариантов массы тела у девушек с учетом гемодинамических вариантов (n = 215 по САVI-L)



Примечание: СЖ — сосудистая жесткость; АГ — артериальная гипертензия; ПГ — прегипертензия; МТ — масса тела.

Так как дефицит МТ у молодого контингента является одним из типичных проявлений ДСТ, то нами проведен сравнительный анализ встречаемости внешних стигм дизэмбриогенеза у лиц с разной МТ, вошедших в группы с различными гемодинамическими вариантами. Особое внимание при этом уделили лицам с изолированным увеличением СЖ. Данные такого анализа в последней группе показывают значимое превышение среди лиц с недостаточной МТ носителей фенотипических признаков ДСТ на уровне как балльной оценки вовлеченности соединительной ткани (рис. 5), так и на уровне встречаемости наиболее специфичных признаков типа симптома большого пальца, симптома запястья и их сочетания по сравнению с нормо- и гипервесными сверстниками (рис. 6).

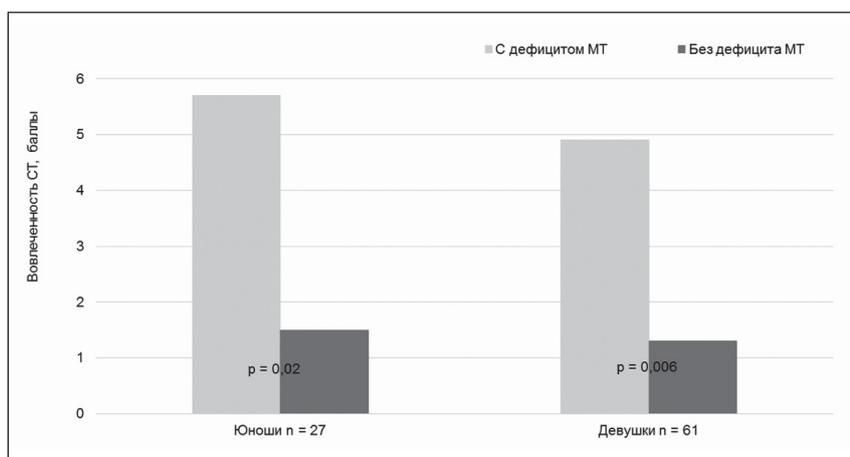
Иными словами, у молодых носителей жестких сосудов в ходе ангиологического скрининга необходимо проводить своевременный дифференциальный диагноз между синдромом истинного преждевременного старения (синдрома EVA) и ДСТ с помощью методики фенотипического анализа внешней стигматизации. Природа повышения СЖ в этих двух случаях абсолютно разная, что требует применения совершенно различных корректирующих мероприятий. Этим обусловлена важность проведения в процессе массового скрининга своевременной и ранней дифференциальной диагностики двух указанных состояний.

Обсуждение

Ключевой позицией представленных выше материалов является мысль о том, что среди молодежи случаи повышенной СЖ, расцениваемой экспертами как главная детерминанта преждевременного

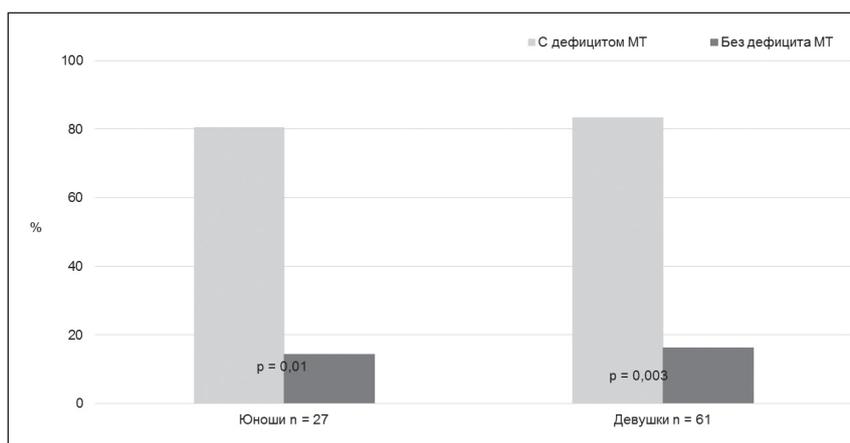
старения артерий [8], далеко не всегда сочетается с такими традиционными ФР, как высокое АД и избыточная МТ/ожирение. Среди юношей с повышенной СЖ практически в половине случаев выявлено отсутствие АГ/ПГ, среди девушек таких еще больше. При этом среди молодежи с изолированным повышением СЖ доминируют лица не с избыточной, а с недостаточной МТ, которая у определенной части обследованных нами лиц вообще ассоциирована с гипотонией. Наши данные также подтвердили ранее сформулированные установки, что наличие у молодых людей недостаточной МТ нередко сигнализирует о присутствии у них, помимо дефицита массы тела, других признаков ДСТ по типу симптомов большого пальца и/или запястья, изменений грудной клетки и черепно-лицевого сегмента, миопии и другого [23, 24]. В целом эти результаты свидетельствуют о весьма вероятном вовлечении в системный генетически детерминированный процесс изменений артериальной стенки по типу своеобразной диспластико-ассоциированной ангиопатии с повышением ее ригидности [25, 26] в случаях наличия дефицита МТ у молодых людей. Проведенная нами оценка недостаточной МТ в аспекте ее ассоциаций с другими фенотипическими признаками ДСТ подтверждает целесообразность использования в процессе массового молодежного скрининга именно этого признака для первичного включения обследованного в группу диспластико-зависимого сердечно-сосудистого риска с целью последующего углубленного обследования на предмет выявления возможных других малых аномалий. Совершенствование системы скрининга ресурсов сердечно-сосудистого здоровья является одной из основных задач нашей превентивной работы с молодежью.

Рисунок 5. Вовлеченность соединительной ткани в группе с повышенной сосудистой жесткостью с учетом массы тела (n = 88)



Примечание: СТ — соединительная ткань; МТ — масса тела.

Рисунок 6. Симптомы большого пальца и/или запястья в группе с повышенной сосудистой жесткостью с учетом массы тела (n = 88)



Примечание: МТ — масса тела.

Если среди носителей изолированно повышенной СЖ преобладают лица с недостаточной МТ, то среди лиц с изолированным повышением АД, напротив, доминируют случаи избыточной МТ и ожирения. Такая комбинация особенно часто отмечается среди юношей. Учитывая наши данные о возможности развития «молодежного парадокса ожирения» [32], можно предположить, что у этих молодых людей, несмотря на рост АД, не происходит повышения СЖ за счет адаптивного, то есть тренирующего эффекта, который оказывает избыточная МТ на артериальную стенку. Ранее мы показали, что феномен «молодежного парадокса ожирения» характеризуется снижением показателя СЖ по мере повышения МТ [33]. Аналогичный процесс до нас был описан педиатрами у детей и подростков [34].

Из представленных выше положений вытекают важные практические позиции по обсуждаемой

проблеме преждевременного сосудистого старения молодежи относительно дальнейшего совершенствования процесса ее диспансеризации в аспекте более широкого внедрения технологии своевременной оценки СЖ и сосудистого возраста в процессе проведения превентивных мероприятий среди этого контингента.

Наш многолетний опыт работы центра здоровья по организации и проведению инновационных и массовых диагностических мероприятий среди молодежи в рамках федерального проекта «Вуз — территория здоровья» подтверждает мнение ряда авторов о несомненной целесообразности проведения раннего ангиологического скрининга для своевременного определения СЖ и сосудистого возраста у молодежи и детей [35, 36].

Из всех известных параметров СЖ показатель САVI не только является уникальным, так как не

зависит, в отличие от скорости пульсовой волны, от текущего АД в момент измерения, но и обладает значимым прогностическим потенциалом в отношении развития различных сердечно-сосудистых событий [37–39]. Прогностическая значимость этого параметра подтверждена не только по отношению явных клинических событий, а также и относительно ускоренного развития доклинических проявлений атеро- и атеросклероза у лиц трудоспособного возраста [40–42], что крайне важно в контексте обсуждения представленных нами результатов.

Для объективной оценки полученных данных о СЖ и сосудистом возрасте у молодых людей в соответствии с рекомендациями международных экспертов [8] нами применен интервальный анализ по типу терцильного анализа нашей молодежной выборки от 18 до 25 лет с учетом пола, то есть вполне однородной выборки по требуемым критериям. Тогда верхняя или третья САVI-терциль включает, по современным представлениям, носителей EVA-синдрома. Нас заинтересовало, насколько часто эти молодые люди были подвержены предшествующему негативному влиянию таких традиционных ФР, как повышенное АД и избыточная МТ, которые, как следует из представленных результатов, встречаются достаточно часто сами по себе в молодежной популяции. Ведь на традиционном более зрелом и пожилом контингенте уже получены данные о наличии достаточно выраженной положительной связи между СЖ и указанными ФР [43, 44]. Наши данные показали, что у лиц молодого возраста не все так однозначно в указанном аспекте по сравнению с более взрослым контингентом.

Следует подробнее остановиться на возможных механизмах изменения СЖ у лиц молодого возраста при двух крайних вариантах отклонений МТ. С учетом выделенных фенотипов сосудистого старения нами показано, что у молодых людей более благоприятный артериальный статус ассоциирован с избыточной, а менее благоприятный — со сниженной МТ. Такие результаты не совпадают с данными большинства авторов, изучавших взаимосвязь между избыточной МТ и сосудистой ригидностью у более взрослого контингента [12, 45]. Но наши данные, тем не менее, вполне согласуются с педиатрическими исследованиями, результаты которых также демонстрируют снижение СЖ у детей и подростков при наличии у них повышенной МТ и ожирения [46–48]. Используя показатель САVI, исследователи R. Phillips и соавторы (2015) [49] выявили его снижение при ожирении у лиц от 10 до 18 лет. Авторы полагают, что низкие значения этого

параметра у обследованных подростков с избыточной МТ следует трактовать в свете гипотезы «тренировки на выносливость» во время выполняемых ими возросших физических нагрузок, связанных с самим ожирением. В таких случаях указанный параметр свидетельствует о сосудистой адаптации к избыточной МТ и ожирению. Исследователи полагают, что сниженный уровень САVI указывает на так называемый «медовый месяц» в длительном процессе возраст-ассоциированного сосудистого ремоделирования, по окончании которого явные патологические сдвиги проявляются позже уже в более зрелом возрасте. M. Charakida и соавторы (2012) [34] показали, что дети с избыточной МТ характеризуются более значительным диаметром плечевой артерии и более низкой СЖ. Эти данные могут показаться вполне позитивными, но их сочетание с повышенным сердечным выбросом и высоким АД является тревожным предвестником будущей сердечно-сосудистой патологии в более или менее отдаленной возрастной перспективе. Можно предположить, что скорость прохождения упомянутого «медового месяца» полными молодыми людьми довольно вариабельна и зависит от индивидуальных особенностей профиля генетических и эпигенетических ФР. При общей тенденции наших данных на снижение СЖ при избыточной МТ почти пятая часть полных юношей и четвертая часть таких девушек, тем не менее, отличаются повышенной СЖ. Примерно столько же характеризуются присутствием обычного сосудистого фенотипа. Поэтому есть основания предполагать, что завершение «медового месяца» — процесс довольно неоднородный и, возможно, вполне управляемый. По этой причине ограничиваться определением лишь традиционных ФР у молодежи нет оснований, и в программы ее превентивного обследования следует внедрять ангиологический скрининг. В связи с изложенным встает проблема о необходимости проведения превентивных мероприятий у молодых людей с ожирением. Закономерен вопрос — а надо ли их вообще проводить у молодых лиц, если в таком органе-мишени, как артериальная стенка, при ожирении отмечаются позитивные изменения по типу снижения СЖ? Видимо, все-таки надо их осуществлять, так как некоторые исследования с лицами разного возраста показали, что связь между ожирением и СЖ в молодости носит адаптивный характер, и эта связь по силе уменьшается к среднему возрасту, а затем, начиная примерно с 50 лет, сменяется на неблагоприятную положительную корреляцию [50]. Но требуется продолжение целенаправленных исследований молодежи в этом направлении.

Относительно подавляющего большинства молодых людей с недостаточной МТ можно говорить о наличии у них системных диспластико-ассоциированных отклонений [23], так как балльная оценка наиболее специфических проявлений — симптомов большого пальца, запястья, плоскостопия, миопии и других — у них выше по сравнению с нормовесными сверстниками. Эти данные совпадают с результатами других авторов о высокой встречаемости недостаточной МТ среди лиц с признаками неспецифических вариантов ННСТ [51, 52]. Ассоциация повышенной СЖ со стороны периферических артерий с недостаточной МТ у этих лиц, скорее всего, обусловлена связью с выявленными признаками системной дисфункции соединительной ткани, так как накопилось немало данных о такой перестройке артериальной стенки при различных вариантах ДСТ, как самостоятельных синдромов Марфана, Элерса–Данло и других, так и неспецифических соединительнотканых нарушений [25, 53].

Иными словами, проведенный анализ современной литературы подтверждает идею о целесообразности проведения среди лиц молодого возраста ангиоскрининга с одновременным фенотипическим анализом внешних признаков ДСТ для более эффективного формирования среди них дифференцированных групп сердечно-сосудистого риска — по раннему атеро- и артериосклерозу и развитию диспластико-ассоциированных поражений внутренних органов.

Выводы

1. У лиц в возрасте 18–25 лет выявляются разные варианты гемодинамического статуса, как в рамках сочетания ПГ/АГ с сосудистым ремоделированием в виде повышения показателя СЖ, так и в их изолированном формате. Благоприятный гемодинамический статус, включающий нормотензию и не повышенную СЖ, определяется у половины девушек и лишь у четвертой части юношей.

2. У молодежи при наличии избыточной МТ и ожирения имеет место более частая ассоциация с повышенным АД по сравнению с контролем, а при недостаточной МТ такая ассоциация касается увеличенной СЖ. В последних случаях чаще представлены фенотипические признаки ДСТ.

3. При проведении молодежной диспансеризации недостаточно ограничиваться оценкой только традиционных ФР, следует также выполнять ангиологический и фенотипический скрининги. Последний позволяет выделять носителей диспластико-зависимой ангиопатии для проведения соответствующей терапии. Одновременно такой подход позволяет более дифференцированно формировать группы сердечно-сосудистого риска, что необходимо для

дальнейшего осуществления более индивидуализированных программ превентивных вмешательств, нацеленных или на восстановление у молодежи здорового сосудистого старения, или же на его поддержание с учетом коррекции уровня АД и МТ при необходимости.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart disease and stroke statistics — 2020 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
- Hirai K, Sakakura K, Watanabe Y, Taniguchi Y, Yamamoto K, Wada H et al. Determinants of high device cost in current percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(5PtB):607–612. doi:10.1016/j.carrev.2017.12.007
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM et al. 2021 Dietary Guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(23):e472–e487. doi:10.1161/CIR.0000000000001031
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
- Flores-Ramírez AG, Tovar-Villegas VI, Maharaj A, Garay-Sevilla ME, Figueroa A. Effects of L-Citrulline supplementation and aerobic training on vascular function in individuals with obesity across the lifespan. *Nutrients*. 2021;13(9):2991. doi:10.3390/nu13092991
- Yap J, Ng HM, Peddie MC, Fleming EA, Webster K, Scott T et al. How does being overweight moderate associations between diet and blood pressure in male adolescents? *Nutrients*. 2021;13(6):2054. doi:10.3390/nu13062054
- Abriani MG, Lucà F, Favilli S, Benvenuto M, Rao CM, Di Fusco SA et al. Lifestyles and cardiovascular prevention in childhood and adolescence. *Cardiovascular prevention area, young cardiologists area, and paediatric cardiology task force of the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), and Heart Care Foundation. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(6):1113–1125. doi:10.1007/s00246-019-02152-w*
- Laurent S, Boutouyrie P, Cunha P, Lacolley P, Nilsson P. Concept of extremes in vascular aging from early vascular aging to supernormal vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
- Nilsson P. Early vascular ageing — a concept in development. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):26–31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26
- Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: the role of cardioankle vascular index review. *J Cardiol*. 2021;78(6):493–501. doi:10.1016/j.jcc.2021.07.011
- Botto F, Obregon S, Rubinstein F, Scuteri A, Nilsson P, Kotliar C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(3):219–227. doi:10.1038/s41371-018-0038-1
- Евсеева М. Е., Кошель В. И., Еремин М. В., Галькова И. Ю., Русиди А. В., Чудновский Е. В. и др. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование внутривузов-

- ской профилактической среды: клинические, образовательные и воспитательно-педагогические аспекты. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(1):64–69. doi:10.14300/mnnc.2015.10009 [Evseyeva ME, Koshel VI, Eremin MV, Galkova IYu, Rusidi AV, Chudnovsky EV et al. Students' health resources screening and formation of intrauniversity preventive environment: clinical, educational, instructional and pedagogical aspects. *Med News North Caucasus*. 2015;10(1):64–69. doi:10.14300/mnnc.2015.10009. In Russian].
13. Aatola H, Koivistoinen T, Tuominen H, Juonala M, Lehtimäki T, Viikari JSA et al. Influence of child and adult elevated blood pressure on adult arterial stiffness: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2017;70(3):531–536. doi:10.1161/hypertensionaha.117.09444
14. Евсевьева М. Е., Еремин М. В., Ростовцева М. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю. и др. Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):188–205 [Evseyeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, Fursova EN, Rusydi AV, Gal'kova IYu et al. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):188–205. In Russian].
15. Giannakopoulou O, Toumpaniaris P, Kouris I, Moirogiorgou K, Karanasiou N, Aisopou V et al. A platform for health record management of the conscripts in the hellenic navy. *Stud Health Technol Inform*. 2021;281:362–366. doi:10.3233/SHTI210181
16. Nerenberg KA, Cooke CL, Smith GN, Davidge ST. Optimizing women's cardiovascular health after hypertensive disorders of pregnancy: a translational approach to cardiovascular disease prevention. *Can J Cardiol*. 2021;37(12):2056–2066. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.007
17. Kjøllesdal MKR, Carslake D, Smith GD, Shaikh F, Næss Ø. The role of family factors in the association between early adulthood BMI and risk of cardiovascular disease. An intergenerational study of BMI in early adulthood and cardiovascular mortality in parents, aunts and uncles. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(1):228–234. doi:10.1038/s41366-021-00987-z
18. Teemu JN, Bindu K, Gary FM, Ramachandran SV. Relative contributions of pulse pressure and arterial stiffness to cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2019;73(3):712–717. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12289
19. Catov JM, McNeil RB, Marsh DJ, Mercer BM, Bairey Merz CN, Parker CB et al.; NHLBI nuMoM2b Heart Health Study. Early pregnancy atherogenic profile in a first pregnancy and hypertension risk 2 to 7 years after delivery. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5): e017216. doi:10.1161/JAHA.120.017216
20. Phan K, Schiller I, Dendukuri N, Gomez YH, Gorgui J, El-Messidi A et al. A longitudinal analysis of arterial stiffness and wave reflection in preeclampsia: identification of change points. *Metabolism*. 2021;120:154794. doi:10.1016/j.metabol.2021.154794
21. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
22. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210–214. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449
23. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Реева С. В., Лунева Е. Б., Парфенова Н. Н., Лобанов М. Ю. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2013;4:38–43. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-38-43 [Zemtsovskiy EV, Malev EG, Reeva SV, Luneva EB, Parfenova NN, Lobanov MYu et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;4:38–43. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-38-43. In Russian].
24. Undifferentiated connective tissue dysplasia (draft clinical recommendations of RSMST). *Therapy*. 2019;33(7).
25. Merlocco A, Lacro RV, Gauvreau K, Rabideau N, Singh MN, Prakash A. Longitudinal changes in segmental aortic stiffness determined by cardiac magnetic resonance in children and young adults with connective tissue disorders (the Marfan, Loays-Dietz, and Ehlers-Danlos syndromes, and nonspecific connective tissue disorders). *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1214–1219. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.064
26. Семенкин А. А., Дрокина О. В., Нечаева Г. И., Живилова Л. А., Женатов А. Б. Недиференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(3):29–34. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-29-34 [Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, Zhivilova LA, Zhenatov AB. Non-specific congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):29–34. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-29-34. In Russian].
27. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13:8–15. doi:10.2174/1573402113666170413094319
28. Nilsson PM. Early Vascular Ageing (EVA): new directions in cardiovascular protection. *Academic Press*. 2015;129–136. doi:10.1016/B978-0-12-801387-8.00013-2
29. Wadström BN, Engström G, Nilsson P. Exploring and comparing definitions of healthy vascular ageing in the population: characteristics and prospective cardiovascular risk. *J Hum Hypertens*. 2021;35(5):428–436. doi:10.1038/s41371-020-0353-1
30. Golubnitschaja O, Liskova A, Koklesova L, Samec M, Biringer K, Büsselberg D et al. Caution, “normal” BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight — EPMA position paper 2021. *The EPMA J*. 2021;12(3):243–264. doi:10.1007/s13167-021-00251-4
31. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):944–953. doi:10.1016/S2213-8587(18)30288-2
32. Евсевьева М. Е., Еремин М. В., Ростовцева М. В., Сергеева О. В., Русиди А. В., Кудрявцева В. Д. и др. Профилактический скрининг молодежи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(1):42–48. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-14 [Evseyeva MY, Eremin MV, Rostovtseva MV, Sergeeva OV, Rusidi AV, Kudryavtseva VD et al. Preventive screening of young people from the perspective of vascular aging phenotypes: the role of body weight. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2022;18(1):42–48. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-14. In Russian].
33. Penpattharakul W, Pithukpakorn M. Revised Ghent criteria is comparable to original diagnostic criteria for Marfan syndrome with increased ability to clinically diagnose related disorders. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(1):34–39.
34. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, Khan T, Finan N, Sattar N et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2643–2650. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1017
35. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, Nagayama D, Shimizu N, Shirai K et al. New horizons of arterial stiffness developed using cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732–748. doi:10.5551/jat.RV17043

36. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriyama H, Mizuno Y, Morita H et al. Gender-specific association between the blood pressure category according to the updated ACC/AHA guidelines for hypertension and cardio-ankle vascular index: a community-based cohort study. *J Cardiol*. 2020;75(5):578–582. doi:10.1016/j.jjcc.2019.10.007
37. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Sakane K, Kamikawa S, Kitawaki T et al. Cardioankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in subjects with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(3):249–258. doi:10.5551/jat.1636
38. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in subjects with coronary artery disease. *Hypertens Res*. 2014;37(11):1014–1020. doi:10.1038/hr.2014.116
39. Satoh N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese subjects: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461–468. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
40. Chu C, Dai Y, Mu J, Yang R, Wang M, Yang J et al. Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. *J Hypertens*. 2017;35(1):10–15. doi:10.1097/HJH.0000000000001242
41. Исайкина О.Ю., Розанов В.Б., Александров А.А., Иванова Е.И., Пугоева Х.С. Влияние ожирения в детском и зрелом возрасте на жесткость артерий и центральное аортальное давление у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):543–551. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551 [Isaykina OYu, Rozanov VB, Alexandrov AA, Ivanova EI, Pugoeva HS. Influence of childhood and adulthood obesity on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2018;14(4):543–551. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-543-551. In Russian]
42. Ceponiene I, Klumbiene J, Tamuleviciute-Prasciene E, Motiejunaite J, Sakyte E, Ceponis J et al. Associations between risk factors in childhood and adulthood and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;18(15):89–93. doi:10.1186/s12872-015-0087-0
43. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEnery GM, Wilkinson IB et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort hypertension. 2015;66(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494
44. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Gomez-Sanchez M, Rigo F et al. A body shape index and vascular structure and function in Spanish adults (MARK study): a cross-sectional study. *Clinical Trial Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):e13299. doi:10.1097/MD.00000000000013299
45. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens*. 2018;36(12):2340–2349. doi:10.1097/HJH.0000000000001824
46. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, Gan LM, Friberg P. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28(5):287–293. doi:10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x
47. Seres L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, Rodriguez O, Manresa JM, Marrugat J et al. Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(6):594–600. doi:10.1016/s0300-8932(03)76921-8
48. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernandez-Fornos JA, Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension*. 2012;60(2):550–555. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194746
49. Phillips R, Alpert B, Schwingshackl A, Huang X, Blakely D, Rovnaghi CR et al. Inverse relationship between cardio-ankle vascular index and body mass index in healthy children. *J Pediatr*. 2015;167(2):361–365. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.042
50. Corden B, Keenan NG, de Marvao ASM, Dawes TJW, Decesare A, Diamond T et al. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. *Hypertension*. 2013;61(6):1322–1327. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01177
51. Duggal P, Petri WA Jr. Does malnutrition have a genetic component? *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018;19:247–262. doi:10.1146/annurev-genom-083117-021340
52. Друк И.В., Нечаева Г.И., Резиновская Т.Л. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Терапия*. 2020;6:52–58. doi:10.18565/therapy.2020.6.52–58 [Druk IV, Nechaeva GI, Rubinskaya TL. Body weight deficit in a group of young patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;6:52–58. doi:10.18565/therapy.2020.6.52–58. In Russian]
53. Prakash A, Adlakha H, Rabideau N, Hass CJ, Morris SA, Geva T et al. Segmental aortic stiffness in children and young adults with connective tissue disorders: relationships with age, aortic size, rate of dilation, and surgical root replacement. *Circulation*. 2015;132(7):595–602. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.01493

Информация об авторах

Евсевьева Мария Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, руководитель Университетского центра здоровья СтГМУ, ORCID: 0000-0001-9579-252X, e-mail: evsevieva@mail.ru;

Сергеева Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5273-5194, e-mail: sergeeva030380@mail.ru;

Кудрявцева Виктория Дмитриевна — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7921-9544, e-mail: viki-194@mail.ru;

Пензова Виолетта Васильевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8892-0199, e-mail: vio-19@yandex.ru;

Овчинникова Ольга Валерьевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4149-816X, e-mail: utro_1001@mail.ru;

Гачкова Ирина Николаевна — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3831-2109, e-mail: ms.gachkova@mail.ru;

Крючков Михаил Сергеевич — аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4558-1422, e-mail: krjuk_96_ne@mail.ru.

Author information

Maria E. Evseyeva, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, Head of the University Health Center of StSMU, ORCID: 0000-0001-9579-252X, e-mail: evsevieva@mail.ru;

Oksana V. Sergeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0002-5273-5194, e-mail: sergeeva030380@mail.ru;

Victoria D. Kudryavtseva, MD, Assistant, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0002-7921-9544, e-mail: viki-194@mail.ru;

Violetta V. Penzova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0002-8892-0199, e-mail: vio-19@yandex.ru;

Olga V. Ovchinnikova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0003-4149-816X, e-mail: utro_1001@mail.ru;

Irina N. Gachkova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0003-3831-2109, e-mail: ms.gachkova@mail.ru;

Mikhail S. Kryuchkov, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy, Stavropol State Medical University, ORCID: 0000-0002-4558-1422, e-mail: kruk_96_ne@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1:615



Фармакоэкономический анализ применения современных ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с артериальной гипертензией в Российской Федерации

**С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина,
В. О. Лутова, Е. А. Попова**
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Волгоград, Россия

Контактная информация:
Саласюк Алла Сергеевна,
ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
ул. Цюлковского, д. 1, Волгоград,
Россия, 400001.
Тел.: 8 (8442) 97–42–51.
E-mail: salasyukas@outlook.com

*Статья поступила в редакцию
20.06.23 и принята к печати 18.09.23.*

Резюме

Цель исследования — оценить экономическую эффективность применения современных ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в Российской Федерации. Построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, позволяющая оценить дополнительную выгоду в снижении артериального давления и профилактике сердечно-сосудистых катастроф при назначении наиболее эффективных ингибиторов РААС у пациентов с АГ старше 65 лет на фоне принимаемой антигипертензивной терапии (АГТ). В качестве базового блокатора РААС в составе принимаемой АГТ рассматривалась терапия валсартаном 80 мг, эналаприлом 20–40 мг, лизиноприлом 10–20 мг, периндоприлом 2,5–5 мг, кандесартаном 8–32 мг, ирбесартаном 150 мг, лозартаном 50–100 мг, олмесартаном 10 мг и телмисартаном 40 мг. **Результаты.** Показано, что применение азилсартана медоксомила 80 мг наиболее эффективно и позволит предотвратить 3,86 случая инфаркта миокарда, 2,48 случая острого нарушения мозгового кровообращения и 1,66 случая смерти от всех причин на 1000 пациенто-лет. При этом сокращение затрат на купирование осложнений и сохранение жизней делает терапию современными ингибиторами РААС экономически целесообразной, сокращая итоговые затраты с позиции общества. Учитывая прямые затраты на купирование неблагоприятных событий, а также не прямые затраты на выплаты пособий по нетрудоспособности и потерь валового внутреннего продукта, максимальной потенциальной экономии средств удастся достичь при использовании ирбесартана 300 мг — 10 384,47 руб./год терапии, азилсартана 20 мг — 9 035,90 руб./год терапии, азилсартана 40 мг — 8 500,82 руб./год терапии, азилсартана 80 мг — 8 384,14 руб./год терапии, телмисартана 80 мг — 8 721,41 руб./год терапии и кандесартана 32 мг — 8 204,21 руб./год терапии. **Заключение.** Применение современных ингибиторов РААС, в том числе азилсартана медоксомила, у больных АГ приводит к сокращению затрат с позиции общества, достижению целевых показателей национального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», при этом существенно улучшая прогноз пациентов и качество их жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты ренин-ангиотензиновой системы, азилсартана медоксомил, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, валсартан, телмисартан, стоимость болезни, анализ влияния на бюджет

Для цитирования: Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А. Фармакоэкономический анализ применения современных ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с артериальной гипертензией в Российской Федерации. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(5):518–534. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-518-534. EDN: AUBASN

Pharmacoeconomic analysis of the modern inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension in the Russian Federation

S. V. Nedogoda, A. S. Salasyuk, I. N. Barykina,
V. O. Lutova, E. A. Popova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:
Alla S. Salasyuk,
Volgograd State Medical University,
1 Tsiolkovsky street, Volgograd,
400001 Russia.
Phone: 8 (8442) 97-42-51.
E-mail: salasyukas@outlook.com

Received 20 June 2023;
accepted 18 September 2023.

Abstract

Objective. To evaluate the cost-effectiveness of the use of modern inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with arterial hypertension (HTN) in the Russian Federation. **Design and methods.** An analytical decision-making model was built in MS Excel, which enables to evaluate the additional benefit in reducing blood pressure and preventing cardiovascular outcomes when prescribing the most effective RAAS inhibitors in patients with HTN over 65 years of age on the background of antihypertensive therapy (AHT) (as a basic RAAS blocker the following agents were considered: valsartan 80 mg, enalapril 20–40 mg, lisinopril 10–20 mg, perindopril 2,5–5 mg, candesartan 8–32 mg, irbesartan 150 mg, losartan 50–100 mg, olmesartan 10 mg and telmisartan 40 mg). **Results.** Azilsartan medoxomil 80 mg is the most effective and will prevent 3,86 cases of myocardial infarction, 2,48 cases of acute cerebrovascular accident and 1,66 deaths from all causes per 1000 patient-years. At the same time, reducing the cost of managing complications and saving lives makes therapy with modern RAAS inhibitors economically feasible, reducing the total costs of illness. Taking into account the direct costs of treating adverse events, as well as the indirect costs of disability benefits and gross domestic product losses, the maximum potential savings can be achieved when using irbesartan 300 mg — 10,384,47 rubles/year of therapy, azilsartan 20 mg — 9 035,90 rubles/year of therapy, azilsartan 40 mg — 8 500,82 rubles/year of therapy, azilsartan 80 mg — 8 384,14 rubles/year of therapy, telmisartan 80 mg — 8 721,41 rubles/year of therapy and candesartan 32 mg — 8 204,21 rubles/year of therapy. **Conclusions.** The use of modern RAAS inhibitors, including azilsartan medoxomil in hypertensive patients, leads to a reduction in healthcare costs, the achievement of the targets of the national project “Fight against cardiovascular diseases”, while significantly improving the prognosis of patients and their quality of life.

Key words: arterial hypertension, antagonists of the renin-angiotensin system, azilsartan medoxomil, irbesartan, candesartan, olmesartan, valsartan, telmisartan, cost of illness, budget impact analysis

For citation: Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Lutova VO, Popova EA. Pharmacoeconomic analysis of the modern inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension in the Russian Federation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):518–534. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-518-534. EDN: AUBASN

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в большинстве развитых стран мира. Россия относится к странам с наивысшей распространенностью АГ, которая составляет 50,2% в общей популяции, 51,1% среди мужчин и 49,7% среди женщин [1].

Известно, что АГ занимает первое место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых заболеваний непрерывна, постоянна и не зависит от других факторов риска. Иными словами, чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Данные проспективных исследований, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России), показали, что если риск смерти у мужчин с уровнем систолического АД (САД) менее 115 мм рт. ст. принять за единицу, то при уровне этого показателя более 160 мм рт. ст. риск смерти от ишемической болезни сердца увеличивается в 4 раза, а от инсульта — почти в 9 раз [3]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что АД выше 130/80 мм рт. ст. встречается у 72,1% пациентов [1]. Поскольку связь АД и сердечно-сосудистой смертности становится значимой с уровня АД 115/75 мм рт. ст. [4], столь высокая распространенность повышенного АД не может не отражаться на повышении частоты развития сердечно-сосудистых катастроф.

РФ входит в список стран с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [5]. Коэффициент смертности от болезней системы кровообращения составил в 2021 году в РФ 640,32 случая на 100 тысяч населения [6]. При этом не только смертность, но и инвалидизация вследствие болезней системы кровообращения остается крайне высокой — в 2021 году показатель числа лиц, впервые признанных инвалидами по причине болезней системы кровообращения, составил 13,5 на 10 000 человек населения [7].

Болезни сердечно-сосудистой системы являются причиной колоссальных финансовых затрат системы здравоохранения РФ. Значительны также и экономические потери, связанные с недопроизводством валового внутреннего продукта (ВВП)

по причине преждевременной (в трудоспособном возрасте) смертности, заболеваемости и инвалидизации населения вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. В России экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в 2016 году составил 2,7 триллиона рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП [8].

В соответствии со Стратегией развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года № 254, стратегической целью государства является «увеличение численности населения, продолжительности жизни, продолжительности здоровой жизни, снижение уровня смертности и инвалидности населения». Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» ставит целью снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тысяч населения к 2024 году.

Достижение целевого уровня АД при АГ является необходимым условием снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза [9]. Эта цель может быть достигнута при помощи оптимальной антигипертензивной терапии (АГТ). При этом большинство пациентов с АГ нуждаются в назначении двух и более антигипертензивных препаратов (АГП), относящихся к различным фармакотерапевтическим группам. Согласно принципам, изложенным в Клинических рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Минздрава РФ [9], основой АГТ для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий является комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) с другими классами АГП в зависимости от клинической ситуации.

Как ИАПФ, так и БРА отнесены к препаратам первого ряда терапии АГ уже в дебюте заболевания и являются одними из наиболее часто назначаемых классов антигипертензивных средств. Они обладают сходной эффективностью, равно как и остальные основные классы АГП, в отношении влияния на сердечно-сосудистые исходы и смертность [10, 9]. Назначение как ИАПФ, так и БРА способствует уменьшению альбуминурии в большей степени, чем применение других классов антигипертензивных препаратов, они также эффективно предупреждают

прогрессирование диабетической и недиабетической хронической болезни почек [11]. По данным метаанализа, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), к которым относятся ИАПФ и БРА, являются единственными представителями антигипертензивных препаратов, для которых имеется доказательная база относительно уменьшения риска развития терминальной почечной недостаточности [11].

ИАПФ и БРА также обладают доказанной эффективностью в отношении предупреждения и обратного развития поражения органов-мишеней, в том числе гипертрофии левого желудочка и ремоделирования мелких артерий, на фоне соответствующего снижения АД [11]. Оба класса способствуют уменьшению частоты фибрилляции предсердий, что, вероятно, обусловлено улучшением функции левого желудочка и обратным его ремоделированием [11].

До настоящего времени существует только одно крупное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором проводилось прямое сравнение эффективности применения разных ингибиторов РААС — ONTARGET [12]. Однако имеющиеся метаанализы [13, 14], РКИ [15] и данные ретроспективных когортных исследований [16] свидетельствуют о наличии различий как в эффективности препаратов этой группы по снижению АД, так и во влиянии на сердечно-сосудистые исходы.

Следует отметить, что между ингибиторами РААС имеются существенные структурные и фармакологические различия [17–19]. Эти особенности препаратов могут определять различия в их эффективности и биодоступности [20], а также в способности снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений [21].

Азилсартана медоксомил является самым новым БРА, чья эффективность подтверждена большим объемом данных клинических исследований [22–25, 15]. Во всех этих исследованиях азилсартан показал значительно большую эффективность снижения АД. В исследовании с наибольшим размером выборки ($n = 1291$) [15] азилсартана медоксомил в дозе 80 мг в сутки превосходил валсартан в дозе 320 мг в сутки и олмесартан в дозе 40 мг в сутки.

Метаанализ на основе 7 РКИ, сравнивавший эффективность 4 БРА, показал, что азилсартана медоксомил оказался эффективнее других препаратов данной группы (разница средних в снижении САД составила $-3,7$ мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ): $-5,7, -1,7$), диастолического АД (ДАД) $-2,9$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-3,8, -1,9$) соответственно [26]). При этом в другом анализе, который также включал четыре БРА (кандесартан, ирбесартан, лозартан и валсартан) [27], показана одина-

ковая эффективность в снижении АД. В третьем метаанализе, включавшем 31 РКИ с шестью БРА (кандесартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан и валсартан), валсартан в дозе 160 или 320 мг в сутки был более эффективен в снижении АД, чем лозартан в дозе 100 мг в сутки, и сравним по эффективности с другими БРА [28].

Помимо основного целевого эффекта — снижения АД — отмечены и плейотропные эффекты азилсартана: кардиопротекторное действие, способность уменьшать инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома, антиатеросклеротическое воздействие [29]. Обладая хорошим профилем переносимости, азилсартана медоксомил способен обеспечивать высокую приверженность к лечению и длительность приема препарата.

Оценка экономической целесообразности применения различных ингибиторов РААС играет важную роль в принятии решений специалистами здравоохранения в области лекарственного обеспечения, что и явилось **целью** настоящего **исследования**.

Материалы и методы

В исследовании проведен расчет дополнительной выгоды в снижении АД и профилактике сердечно-сосудистых катастроф при назначении наиболее эффективных ингибиторов РААС у пациентов с АГ старше 65 лет на фоне принимаемой АГТ. В качестве базового блокатора РААС в составе принимаемой АГТ рассматривалась терапия валсартаном 80 мг, эналаприлом 20–40 мг, лизиноприлом 10–20 мг, периндоприлом 2.5–5 мг, кандесартаном 8–32 мг, ирбесартаном 150 мг, лозартаном 50–100 мг, олмесартаном 10 мг и телмисартаном 40 мг, в фармакоэкономической модели, разработанной в программе Microsoft Office Excel 2016.

Модель позволяет рассчитать частоту и стоимость событий в когорте пациентов с АГ на основании показателей эффективности сравниваемых стратегий.

В качестве источника данных по влиянию снижения САД на частоту сердечно-сосудистых событий использовали данные the Cardiovascular Health Study [30].

В the Cardiovascular Health Study было включено 5888 пациентов в возрасте 65 лет и старше, среднее время наблюдения составило 6,7 года. Показано, что САД было лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий, чем ДАД или пульсовое давление. После поправки на возможные искажающие факторы 1-стандартное отклонение изменение САД было связано с увеличением относительного риска (ОР) инфаркта миокарда (ИМ) 1,24 (95% ДИ 1,15–1,35), ОР острого нарушения мозгового кровообращения

(ОНМК) 1,34 (95 % ДИ 1,21–1,47) и ОР смерти от любых причин — 1,08 (95 % ДИ 1,01–1,16). При этом показано, что у пациентов с АГ, уже получавших терапию, коэффициент риска связи САД с риском ИМ и ОНМК был менее выраженным, чем у лиц, не получавших лечения АГ. С помощью представленных в работе частот возникновения ИМ, ОНМК и смертельных исходов при различных уровнях АД был рассчитан усредненный показатель (среднее арифметическое) повышения риска событий при повышении АД на 1 мм рт. ст. (табл. 1).

Для оценки эффективности различных блокаторов РААС по снижению АД в метаанализе и непрямом сравнении J. G. Wang и коллегами (2021) были изучены результаты 34 РКИ с участием 14 859 пациентов. Авторы сравнивали эффективность азилсартана медоксомила (20, 40 и 80 мг), кандесартана (8, 16 и 32 мг), ирбесартана (150 и 300 мг), лозартана (50 и 100 мг), олмесартана (10, 20 и 40 мг), телмисартана (40 и 80 мг) и валсартана (40, 80, 160 и 320 мг) [13].

В качестве компаратора при проведении непрямого сравнения использовали валсартан в дозе 80 мг/сут. На рисунке 1 показаны различия в снижении САД различных ингибиторов РААС

в сравнении с валсартаном 80 мг. Эффективнее оказались азилсартана медоксомил (20 мг, 40 мг и 80 мг), ирбесартан 300 мг, олмесартан 20 мг и 40 мг, телмисартан 80 мг и валсартан 160 мг и 320 мг (табл. 2).

Аналогичные результаты также наблюдались для ДАД и 24-часового амбулаторного АД, при этом графики ранжирования показывают, что азилсартана медоксомил 80 мг с вероятностью 99% является лучшим в своем классе по снижению САД, за ним следуют азилсартана медоксомил 40 мг (90%) и ирбесартан 300 мг (85%).

Учитывая тот факт, что, согласно позиции ESC (2018) [31] и результатам непрямого сравнения [13], эффективность терапии валсартаном 80 мг в снижении САД сопоставима с эналаприлом 20–40 мг, лизиноприлом 10–20 мг, периндоприлом 2,5–5 мг [31], кандесартаном 8–16 мг, ирбесартаном 150 мг, лозартаном 50–100 мг, олмесартаном 10 мг и телмисартаном 40 мг [13], данные опции были рассмотрены как базовая терапия. В качестве базового варианта рассматривался наименее дорогостоящий из базовых РААС, характеризующихся одинаковой эффективностью: лозартан 50 мг. Учет только одного варианта в качестве

Таблица 1

ЧИСЛО СОБЫТИЙ НА 1000 ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОВЫШЕНИИ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ [30]

Диапазон систолического артериального давления, мм рт. ст.	Событий на 1000	Расчет повышения частоты событий на 1 мм рт. ст. в сравнении с предыдущим интервалом	Повышение риска событий на 1 мм рт. ст.	Усредненный показатель (среднее арифметическое). Повышение риска на 1 мм рт. ст.
Инфаркт миокарда				
< 120	9,6			0,3917
≥ 120 и < 130	14	(14–9,6)/10	0,44	
≥ 130 и < 140	20,5	(20,5–14)/10	0,65	
≥ 140 и < 160	22,2	(22,2–20,5)/20	0,085	
Инсульт				
< 120	6,2			0,2517
≥ 120 и < 130	7,9	(7,9–6,2)/10	0,17	
≥ 130 и < 140	10,9	(10,9–7,9)/10	0,30	
≥ 140 и < 160	16,6	(16,6–10,9)/20	0,285	
Смерть от любых причин				
< 120	21,6			0,1683
≥ 120 и < 130	26,3	(26,3–21,6)/10	0,47	
≥ 130 и < 140	24,2	(24,2–26,3)/10	–0,21	
≥ 140 и < 160	29,1	(29,1–24,2)/20	0,245	

**РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В СРАВНЕНИИ С ВАЛСАРТАНОМ, 80 мг [13]**

Наименование, дозировка	РС (0,95 % ДИ) САД, мм рт. ст.	РС (0,95 % ДИ) ДАД, мм рт. ст.
Азилсартана медоксомил, 80 мг	-9,86 (-5,96; -15,16)	-7,23 (-4,57; -10,08)
Азилсартана медоксомил, 40 мг	-8,17 (-4,22; -13,42)	-5,99 (-3,21; -8,86)
Азилсартана медоксомил, 20 мг	-6,92 (-2,67; -12,42)	-
Кандесартан, 32 мг	-5,79 (-2,03; -11,07)	-5,06 (-2,63; -7,6)
Кандесартан, 16 мг	-1,83 (2,97; -6,93)	-2,17 (-1,24; -5,32)
Кандесартан, 8 мг	0,09 (4,8; -4,91)	-1,2 (1,84; -4,12)
Ирбесартан, 300 мг	-7,76 (-2,74; -13,4)	-5,17 (-2,25; -8,26)
Ирбесартан, 150 мг	-3,42 (1,42; -9,13)	-3,27 (-0,33; -6,21)
Лозартан, 100 мг	-2,55 (0,78; -7,82)	-2,25 (-0,07; -4,58)
Лозартан, 50 мг	-0,94 (1,62; -4,12)	-1,19 (0,17; -2,51)
Олмесартан, 40 мг	-6,56 (-3,09; -11,83)	-4,92 (-2,67; -7,29)
Олмесартан, 20 мг	-4,77 (-1,21; -9,8)	-3,84 (-1,7; -6,02)
Олмесартан, 10 мг	-2,31 (2,25; -8,02)	-3 (-0,16; -5,8)
Телмисартан, 80 мг	-5,38 (-2,37; -10,48)	-3,75 (-1,8; -5,99)
Телмисартан, 40 мг	-3,08 (0,8; -7,68)	-3,19 (-0,89; -5,5)
Валсартан, 320 мг	-4,59 (-0,62; -9,93)	-4,28 (-1,84; -6,85)
Валсартан, 160 мг	-5 (-1,31; -10,31)	-3,55 (-1,19; -5,97)
Валсартан, 40 мг	2,19 (11,79; -3,22)	-0,07 (2,26; -2,43)

Примечание: РС — разница средних; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

базового проводился в связи с тем, что, в соответствии с Требованиями к методологическому качеству клинико-экономических исследований лекарственного препарата и исследований с использованием анализа влияния на бюджеты системы Российской Федерации (утв. ПП 871 от 28 августа 2014 года), необходимо представить расчет затрат и эффектов (исходов) для каждого из рассматриваемых вариантов и оценить разницу в затратах и эффектах (исходах) по сравнению с базовым вариантом. Дополнительные преимущества с точки зрения снижения АД и, вследствие этого, сокращения количества сердечно-сосудистых катастроф, были рассчитаны для лидирующих представителей класса — азилсартана медоксомила (20, 40 и 80 мг), ирбесартана 300 мг, кандесартана 32 мг, олмесартана 20 и 40 мг, телмисартана 80 мг и валсартана 160 и 320 мг.

Виды учтенных затрат и источники информации о них

При проведении исследования учитывались прямые, непрямые медицинские затраты и косвенные немедицинские затраты на сердечно-сосудистые осложнения при АГ:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты на терапию нефатальных (ОНМК, ИМ) осложнений АГ;
- затраты на реабилитацию пациента после нефатальных осложнений АГ;
- затраты на смертельные исходы.

Для расчета затрат на лекарственную терапию были использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов. Стоимость препаратов сравнения рассчитывалась по данным IQVIA «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты» на аукционные цены тендеров по РФ за октябрь 2022 года [32]. В связи с наличием разных дозировок и торговых наименований препаратов производили расчет средневзвешенной стоимости 1 мг вещества для каждой дозировки международного непатентованного наименования препаратов сравнения. В исследовании использовали только данные о стоимости полноразовой терапии с учетом допущения положения о равной частоте отказов от терапии (табл. 3).

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи при плановой и экстренной госпитализации были использованы

Таблица 3
СТОИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
СРАВНЕНИЯ

Препарат	Дозировка, мг	Стоимость 1 мг, руб.
Азилсартана медоксомил	20	0,76
	40	0,58
	80	0,41
Кандесартан	16	0,35
	32	0,36
	8	1,16
Каптоприл	25	0,04
	50	0,08
	Эналаприл	2,5
	5	0,33
	10	0,21
	20	0,04
	Ирбесартан	150
	300	0,05
	Лизиноприл	10
	20	0,38
	Лозартан	50
	100	0,04
	Олмесартан	10
	20	1,08
	40	0,60
	Периндоприл	2,5
	5	1,83
	Телмисартан	40
	80	0,10
	Валсартан	80
	160	0,07

ны коэффициенты затратно-емкости, предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)¹, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС), а также в отделение медицинской реабилитации в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания

¹ Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 02.02.2022 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-1619 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/750). Available from: <http://www.foms.ru/documents/the-orders-oms/>

гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов².

Поскольку средняя базовая ставка дневного стационара и круглосуточного стационара по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на один случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах обязательного медицинского страхования (ОМС) и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь³, в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од [33], использовался поправочный коэффициент 0,65 для базовой ставки КС.

Таким образом, расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, осуществлялся по следующей формуле [33]:

$$СКС = НКС \times ПК \times КЗ,$$

где $C_{КС}$ — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС;

$N_{КС}$ — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС;

ПК — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат;

$KЗ_{КС}$ — коэффициент затратно-емкости КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования.

² Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <http://government.ru/docs/all/138945/>

³ Федеральный закон от 06.12.2021 № 392-ФЗ «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112060039>

В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи⁴.

Учитывали также стоимость последующей кардио- и нейрореабилитации у пациентов после перенесенного ИМ или ОНМК. В качестве допущения было принято, что данную услугу пациенты получали однократно в течение года после события.

При этом при расчете стоимости ведения пациентов использовали данные по РФ о типичной прак-

тике оказания медицинской помощи. Так, при расчете стоимости 1 случая лечения ИМ учитывалось распределение пациентов по типу ИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST), поскольку от этого зависит необходимость назначения тромболитической терапии, а также стентирование коронарных артерий. Для определения соотношения пациентов по этому признаку использовали данные Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3» [34].

КСГ, использованные для расчета прямых медицинских затрат, представлены в таблице 4.

Итоговые затраты, связанные с осложнениями АГ, представлены в таблице 5.

Анализ прямых немедицинских затрат (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности)

⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <http://government.ru/docs/all/138945/>

Таблица 4

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

КСГ	Наименование КСГ	КЗ
st13.001	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 1)	1,42
st13.002	Нестабильная стенокардия, ИМ, легочная эмболия (уровень 2)	2,81
st13.003	ИМ, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48
st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52
st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12
st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51
st25.012	Операции на сосудах (уровень 5)	7,12
st37.010	Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)	2
st37.002	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (4 балла по ШРМ)	1,82
st37.003	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	3,12
st37.004	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (6 баллов по ШРМ)	8,6

Примечание: КСГ — клинико-статистическая группа; КЗ — коэффициент затратоемкости; ИМ — инфаркт миокарда; ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации.

Таблица 5

СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ 1 СЛУЧАЯ ОСЛОЖНЕНИЯ, РУБЛЕЙ

Осложнение	Затраты на купирование события, руб.
Острый ИМ*	142 308,10
Ишемический инсульт, ОНМК	99 734,70
Медицинская кардиореабилитация после ИМ	88 234,60
Медицинская нейрореабилитация после ОНМК	212 643,89
Стоимость ИМ с реабилитацией	230 542,70
Стоимость ОНМК с реабилитацией	312 378,59

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; * — с учетом распределения на пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема ST.

рассчитывали на основании количества больных, ставших инвалидами вследствие развития сердечно-сосудистых осложнений АГ, и размера пенсии по инвалидности, которая в 2021 году составляла для инвалидов I группы — 235 125,96 руб./год, II группы — 136 829,64 руб./год, III группы — 116 790,72 руб./год [35] (состоит из пенсии по инвалидности, ежемесячной единовременной денежной выплаты без учета набора социальных услуг и ежемесячного набора социальных услуг). Процент пациентов, которым устанавливалась первично группа инвалидности после развития сердечно-сосудистого события, был получен из литературных источников. Среди пациентов, перенесших ИМ без подъема сегмента ST, инвалидность II группы составлялась у 17,7%, III группы — у 14,5%, среди пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, инвалидность II группы составлялась у 31,1%, III группы — у 4,12% [36]. Частота первичной инвалидизации после перенесенного ОНМК составила 27,5%, из них 46,7% — I группа инвалидности, 43,3% — II группа инвалидности, 10% — III группа инвалидности [37].

Анализ прямых немедицинских затрат (расчет недополученного ВВП на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте и выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности) рассчитывали исходя из количества дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 2 451,53 руб./сут. (объем ВВП на душу населения в 2021 году составлял 894 810,19 руб. [38]) (расчет недополученного ВВП). При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2021 год умножали на количество дней временной нетрудоспособности в связи с развитием событий. Средняя заработная плата в 2021 году в РФ составляла 56 280,30 руб./мес., или 1 876,01 руб./сут. [38]. Длительность нетрудоспособности определяли согласно средним ориентировочным срокам временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах [39].

Расчет косвенных немедицинских затрат (стоимость смертельного исхода) была взята как минимальная стоимость «стоимости» жизни с точки зрения «полезности» человека для страны и своей семьи по данным Финансового университета при правительстве РФ (ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации») за 2018 год — 9,9 миллиона рублей [40].

Результаты

Экстраполируя имеющиеся данные об эффективности препаратов сравнения на 1000 пациентов, можно получить численное выражение количества предотвращенных случаев развития сердечно-сосудистых осложнений (смерть от всех причин, острый ИМ или ОНМК) при использовании сравниваемых стратегий терапии в течение 1 года (табл. 6, 7). Расчет потенциального увеличения бюджетных затрат при применении препаратов сравнения в сравнении с базовой терапией (лозартан 50 мг) представлен в таблице 8.

С помощью описанной ранее методики было рассчитано численное выражение количества предотвращенных случаев развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный экономический эффект при применении препаратов сравнения (табл. 9).

Показано, что применение азилсартана медоксомила 80 мг наиболее эффективно и позволит предотвратить 3,86 случая ИМ, 2,48 случая ОНМК и 1,66 случая смерти от всех причин на 1000 пациенто/лет (рис. 1).

При этом сокращение затрат на купирование осложнений и сохранение жизней делают терапию современными ингибиторами РААС экономически целесообразной, сокращая итоговые затраты общества (рис. 2).

Максимальной экономии удастся достичь при использовании ирбесартана 300 мг — 10 384,47 руб./год терапии, азилсартана 20 мг — 9 035,90 руб./год терапии, азилсартана 40 мг — 8 500,82 руб./год терапии, азилсартана 80 мг — 8 384,14 руб./год терапии, телмисартана 80 мг — 8 721,41 руб./год терапии и кандесартана 32 мг — 8 204,21 руб./год терапии.

Ограничения исследования

Наше исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

Во-первых, the Cardiovascular Health Study, на котором основана прогностическая модель зависимости частоты осложнений от уровня САД, включало только пациентов в возрасте 65 лет и старше, не включало пациентов из РФ, а также не анализировало зависимость частоты осложнений от конкретной получаемой терапии. При этом показано, что у пациентов с АГ, уже получавших терапию, коэффициент риска связи САД с риском ИМ и ОНМК был менее выраженным, чем у лиц, не получавших лечения АГ.

Во-вторых, сетевой метаанализ, положенный в основу анализа эффективности, обладает рядом собственных ограничений: неоднородность участников РКИ, анализ только краткосрочных РКИ, отличия РКИ от клинической практики в РФ в силу

Таблица 6

**ЧИСЛО СОБЫТИЙ НА 1000 ПАЦИЕНТО-ЛЕТ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ
РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ**

Диапазон систолического артериального давления, мм рт. ст.	Повышение риска событий на 1 мм рт. ст.	Базовая терапия	Азил-сартан 20 мг	Азил-сартан 40 мг	Азил-сартан 80 мг	Канде-сартан 32 мг	Ирбе-сартан 300 мг	Олме-сартан 20 мг	Олме-сартан 40 мг	Телми-сартан 80 мг	Вал-сартан 160 мг	Валсартан 320 мг
Инфаркт миокарда												
≥ 120 и < 130	0,44	14	10,96	10,41	9,66	11,45	10,59	11,90	11,11	11,63	11,80	11,98
≥ 130 и < 140	0,65	20,5	16,00	15,19	14,09	16,74	15,46	17,40	16,24	17,00	17,25	17,52
≥ 140 и < 160	0,085	22,2	21,61	21,51	21,36	21,71	21,54	21,79	21,64	21,74	21,78	21,81
Инсульт												
≥ 120 и < 130	0,17	7,9	6,72	6,51	6,22	6,92	6,58	7,09	6,78	6,99	7,05	7,12
≥ 130 и < 140	0,3	10,9	8,82	8,45	7,94	9,16	8,57	9,47	8,93	9,29	9,40	9,52
≥ 140 и < 160	0,285	16,6	14,63	14,27	13,79	14,95	14,39	15,24	14,73	15,07	15,18	15,29
Смерть от любых причин												
≥ 120 и < 130	0,47	26,3	23,05	22,46	21,67	23,58	22,65	24,06	23,22	23,77	24,14	24,14
≥ 130 и < 140	-0,21	24,2	25,65	25,92	26,27	25,42	25,83	25,20	25,58	25,33	25,16	25,16
≥ 140 и < 160	0,245	29,1	27,40	27,10	26,68	27,68	27,20	27,93	27,49	27,78	27,98	27,98
Среднее дополнительное снижение САД, мм рт. ст.		0,00	6,92	8,17	9,86	5,79	7,76	4,77	6,56	5,38	5,00	4,59

Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 7

ЧИСЛО ПРЕДОТВРАЩЕННЫХ СОБЫТИЙ НА 1000 ПАЦИЕНТО-ЛЕТ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

	Азилсар- тан 20 мг	Азилсар- тан 40 мг	Азилсар- тан 80 мг	Кандесар- тан 32 мг	Ирбесарган 300 мг	Олмесарган 20 мг	Олмесарган 40 мг	Телмисар- тан 80 мг	Валсартан 160 мг	Валсартан 320 мг
Количество предотвращенных ИМ на 1000 пациенто-лет	-2,71	-3,20	-3,86	-2,27	-3,04	-1,87	-2,57	-2,11	-1,96	-1,80
Количество предотвращенных ОНМК на 1000 пациенто-лет	-1,74	-2,06	-2,48	-1,46	-1,95	-1,20	-1,65	-1,35	-1,26	-1,16
Количество предотвращенных смертей на 1000 пациенто-лет	-1,16	-1,38	-1,66	-0,97	-1,31	-0,80	-1,10	-0,91	-0,84	-0,77

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 8

**РАСЧЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО УВЕЛИЧЕНИЯ БЮДЖЕТНЫХ ЗАТРАТ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ СРАВНЕНИЯ В СРАВНЕНИИ С БАЗОВОЙ ТЕРАПИЕЙ**

Препарат	Азилсар- тан 20 мг	Азилсарган 40 мг	Азилсарган 80 мг	Кандесар- тан 32 мг	Ирбесар- тан 300 мг	Олмесар- тан 20 мг	Олмесар- тан 40 мг	Телмисар- тан 80 мг	Валсарган 160 мг	Валсарган 320 мг
Затраты на 1000 пациенто-лет терапии препара- тами сравнения, руб.	5 559 747,17	8 486 534,12	11 836 813,70	4 229 335,23	5 818 406,58	7 853 874,39	8 747 147,92	2 927 653,24	4 314 017,28	8 628 034,55
Затраты на 1000 пациенто-лет терапии базовой терапии (лозарган 50 мг), руб.	1 355 142,44									
Дополнительные затраты при применении препаратов сравнения на 1000 пациенто-лет, руб.	4 204 604,73	7 131 391,68	10 481 671,26	2 874 192,79	4 463 264,14	6 498 731,95	7 392 005,49	1 572 510,80	2 958 874,84	7 272 892,11

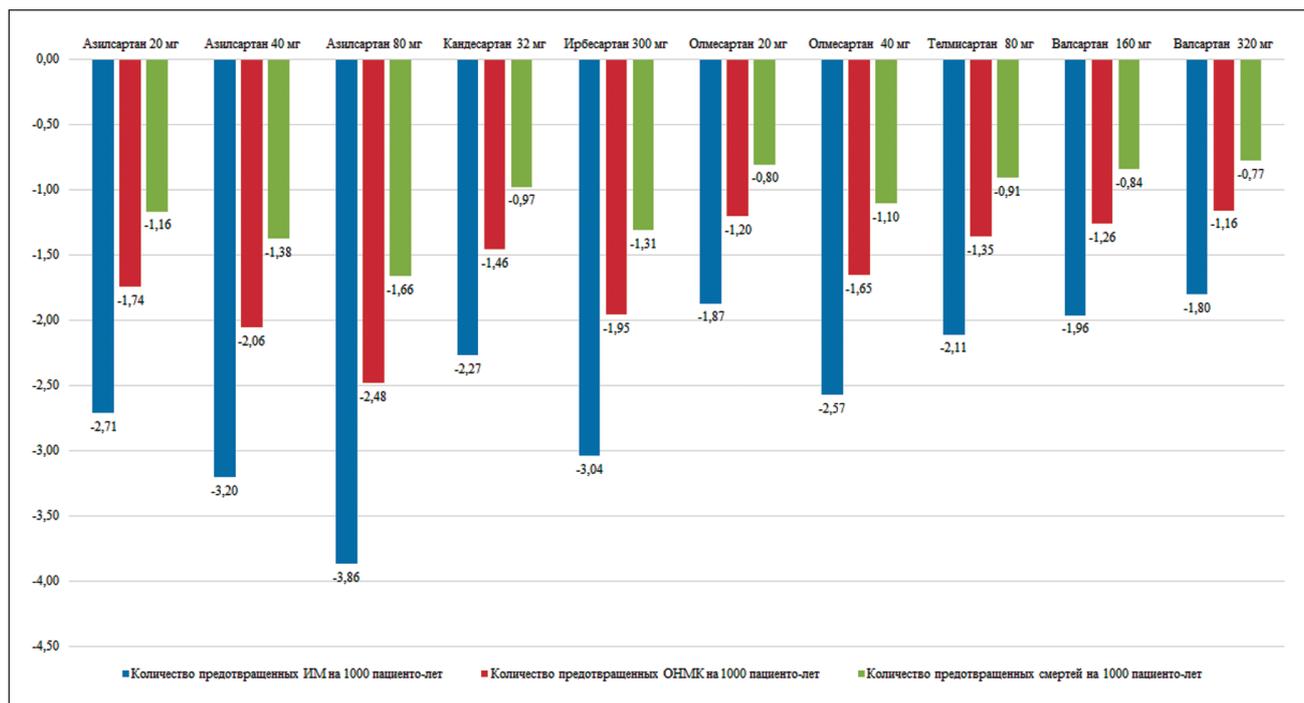
Таблица 9

**РАСЧЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКОНОМИИ СРЕДСТВ С ПОЗИЦИИ ОБЩЕСТВА
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ СРАВНЕНИЯ В СРАВНЕНИИ С БАЗОВОЙ ТЕРАПИЕЙ**

Препарат	Азилсартан 20 мг	Азилсартан 40 мг	Азилсартан 80 мг	Кандесар- тан 32 мг	Ирбесартан 300 мг	Олмесар- тан 20 мг	Олмесартан 40 мг	Телмисар- тан 80 мг	Валсартан 160 мг	Валсартан 320 мг
Сумма затрат на осложнения, руб.	-1 708 325,59	-2 016 910,41	-2 434 117,09	-1 429 364,90	-1 915 694,59	-1 177 559,69	-1 619 453,16	-1 328 149,08	-1 234 339,30	-1 133 123,47
Из них прямые затраты, руб.	-1 168 865,30	-1 380 004,26	-1 665 464,14	-977 995,67	-1 310 750,68	-805 706,28	-1 108 057,28	-908 742,09	-844 555,85	-775 302,27
Из них затраты на выплаты по инвалидности, руб.	-204 418,81	-241 344,17	-291 267,26	-171 038,28	-229 232,65	-140 907,19	-193 784,31	-158 926,76	-147 701,45	-135 589,93
Из них затраты на выплаты больничных листов, руб.	-127 223,49	-150 204,62	-181 275,09	-106 448,56	-142 666,81	-87 695,96	-120 604,93	-98 910,75	-91 924,49	-84 386,68
Из них затраты на потери ВВП, руб.	-207 816,60	-245 355,73	-296 108,63	-173 881,23	-233 042,89	-143 249,31	-197 005,33	-161 568,40	-150 156,50	-137 843,67
Затраты на смертельные исходы, руб.	-11 532 180,00	-13 615 305,00	-16 431 690,00	-9 649 035,00	-12 932 040,00	-7 949 205,00	-10 932 240,00	-8 965 770,00	-8 332 500,00	-7 649 235,00
Увеличение затрат на 1000 пациентов лет при применении препаратов сравнения, руб.	4 204 604,73	7 131 391,68	10 481 671,26	2 874 192,79	4 463 264,14	6 498 731,95	7 392 005,49	1 572 510,80	2 958 874,84	7 272 892,11
Экономическая выгода на 1000 пациентов-лет	-9 035 900,86	-8 500 823,73	-8 384 135,83	-8 204 207,12	-10 384 470,45	-2 628 032,73	-5 159 687,67	-8 721 408,28	-6 607 964,46	-1 509 466,36
Экономическая выгода на 1 год	-9 035,90	-8 500,82	-8 384,14	-8 204,21	-10 384,47	-2 628,03	-5 159,69	-8 721,41	-6 607,96	-1 509,47

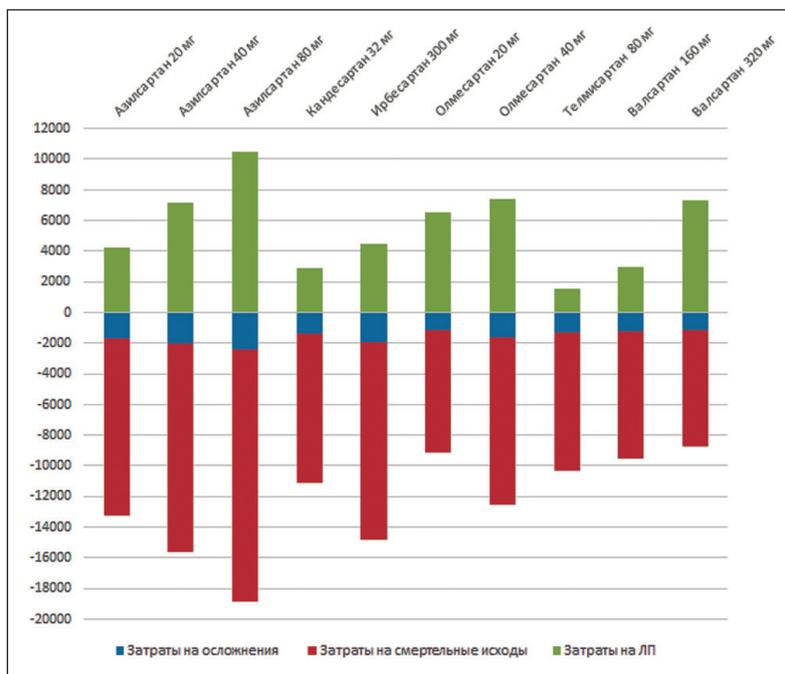
Примечание: ВВП — валовый внутренний продукт.

Рисунок 1. Добавленная выгода при замене базовых ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на препараты сравнения, случаев на 1000 пациенто-лет



Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 2. Экономическая выгода за 1 год терапии при применении сравниваемых стратегий, рубли



Примечание: ЛП — лекарственный препарат.

отличия исходных характеристик пациентов и стратегий их терапии.

Во-вторых, расчет затрат на осложнения в данной работе производился исключительно с позиции затрат государства. При расчете стоимости госпитализаций при возникновении осложнений мы опира-

лись на ряд допущений, в частности, все тарифы при лечении осложнений посчитаны для универсального случая лечения, без применения коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП) и без учета коэффициента уровня медицинской организации (КУСмо) по причине отсутствия данных реальной

клинической практики, в расчетах не учитывалась стоимость ведения коморбидной патологии.

В-третьих, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения осложнений АГ существенно меньше реальной и отражает только позицию государства, а также только затраты на ОНМК, ИМ и смертельные исходы, тогда как спектр ассоциированных с АГ осложнений существенно шире. К сожалению, в связи с отсутствием репрезентативных данных на настоящий момент не представляется возможным рассчитать эффект назначения современных ингибиторов РААС на частоту развития других осложнений АГ.

Выводы

Таким образом, применение современных ингибиторов РААС, в том числе азилсартана медоксомила, у больных АГ приводит к сокращению затрат с позиции общества, достижению целевых показателей национального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», при этом существенно улучшая прогноз пациентов и качество их жизни.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Нижфарм» (Россия), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Nizhfarm Company (Russia), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595. In Russian].
2. Fuchs, Flávio D, Paul K. Whelton. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285–292.
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gagagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ESSE-RF. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual

blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2002;360(9349):1903–1913. doi:10.1016/s0140-6736(02)11911-8

5. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M et al.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508–579. doi:10.1093/eurheartj/ehx628

6. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС): официальный сайт. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31270> (дата обращения 25.05.2023) [Unified interdepartmental information and statistical system (EMISS): official website. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31270> (available from: 05.25.2023). In Russian].

7. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr4-2.xls> (дата обращения 25.05.2023) [Federal state statistics service: official website. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr4-2.xls> (available from: 05.25.2023). In Russian].

8. Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Суворова Е. И., Худяков М. Б. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166 [Kontsevaya AN, Drapkina OM, Balanova YuA, Imaeva AE, Suvorova EI, Khudyakov M et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166. In Russian].

9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

10. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4):CD003823. doi:10.1002/14651858.CD003823.

11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150–2160.

12. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317.

13. Wang JG, Zhang M, Feng YQ, Ma CS, Wang TD, Zhu ZM et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2021;23(5):901–914.

14. Zhao D, Liu H, Dong P. Antihypertensive effect of azilsartan versus olmesartan in patients with essential hypertension: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2019;188(2):481–488.

15. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*. 2011;57(3):413–420. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402

16. Tu K, Gunraj N, Mamdani M. Is ramipril really better than other angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction? *Am J Cardiol*. 2006;98(1):6–9. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.044

17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007;25(5): 951–958.
18. Awad K, Zaki MM, Mohammed M, Lewek J, Lavie CJ, Banach M et al. Effect of the renin-angiotensin system inhibitors on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(10):1808–1823. doi:10.1016/j.mayocp.2022.06.036
19. Méndez-Durán A. Pharmacological differences between inhibitor drugs of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(1):45–52.
20. Borghi C, SIIA Task Force; Rossi F; SIF Task Force. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and its pharmacological inhibitors in cardiovascular diseases: complex and critical issues. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(4):429–444. doi:10.1007/s40292-015-0120-5
21. Jeong HC, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ et al. Comparative assessment of angiotensin II type I receptor blockers in the treatment of acute myocardial infarction: surmountable vs. insurmountable antagonist. *Int J Cardiol.* 2014;170(3):291–297. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.146
22. Bönner G, Bakris GL, Sica D, Weber MA, White WB, Perez A et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hum Hypertens.* 2010;28:e283.
23. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res.* 2012;35(5):552–558.
24. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez A, Cao C et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs. valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):467–472.
25. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(2):81–88.
26. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto SN, Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2014;37(5):432–437.
27. Conlin PR, Spence JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Benedict C et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: Are there differences in efficacy? *Am J Hypertens.* 2000;(4Pt1):418–426.
28. Nixon RM, Müller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):766–775. doi:10.1111/j.1742–1241.2009.02028.x
29. Pradhan A, Tiwari A, Sethi R. Azilsartan: current evidence and perspectives in management of hypertension. *Int J Hypertens.* 2019;2019:1824621. doi:10.1155/2019/1824621
30. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2001;161(9):1183–1192. doi:10.1001/archinte.161.9.1183
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041.
32. IQVIA. Закупки в аптечном сегменте. МТД 10.
33. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii> (дата обращения 25.05.2023) [Methodical recommendations for the comparative clinical and economic assessment of the medicinal product. Approved by order of the Federal State Budgetary Institution “CEKKMP” of the Ministry of Health of Russia dated 12.29.2018 No. 242-od. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii> (available from: 05.25.2023). In Russian].
34. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016;4:16–2430 [Ehrlich AD, Graziansky NA. Russian register of acute coronary syndrome “RECORD-3”. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Cardiology.* 2016;4:16–2430.
35. Пенсионный фонд Российской Федерации: официальный сайт. URL: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/invalidam> (дата обращения 01.07.2021) [Pension fund of the Russian Federation: official website. URL: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/invalidam> (available from: 01.07.2021). In Russian].
36. Кульнязова А. А. Отдаленный прогноз и перспективы больных, перенесших Q-образующий и Q-необразующий инфаркт миокарда. Автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.00.06; [Место защиты: Самарский государственный медицинский университет]. Самара, 2008: 25 с. [Kulniyazova A. A. Long-term prognosis and prospects for patients who have suffered Q-forming and Q-non-forming myocardial infarction. Abstract of the dissertation MD, PhD: 14.00.06; [Place of defense: Samara State Medical University]. Samara, 2008: p. 25. In Russian].
37. Меметов С. С., Сафроненко В. А., Захарченко Ю. И., Даниленко Л. П., Ким В. В., Макаренко А. С. и др. Некоторые проблемные вопросы реабилитации пациентов с последствиями инсульта на современном этапе. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(3):115–120. doi:10.29413/ABS.2023-8.3.12 [Memetov SS, Safronenko VA, Zakharchenko YuI, Danilenko LP, Kim VV, Makarenko AS et al. Some problematic issues of rehabilitation of patients with the consequences of stroke at the present stage. *Acta Biomedica Scientifica.* 2023;8(3):115–120. doi:10.29413/ABS.2023-8.3.12. In Russian].
38. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения 21.06.2022) [Federal state statistics service official website. URL: <https://rosstat.gov.ru> (available from: 21.06.2022). In Russian].
39. Письмо ФСС РФ от 01.09.2000 № 02–18/10–5766 «Об ориентировочных сроках временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах» (вместе с «Рекомендациями...», утвержденными 18.08.2000, Минздравом РФ 21.08.2000 № 2510/9362–34, ФСС РФ от 21.08.2000 № 02–08/10–1977П)». URL: <https://docs.cntd.ru/document/902358945> (дата обращения 25.05.2023) [Letter of the Federal Tax Service of the Russian Federation dated 01.09.2000 No. 02–18/10–5766 “On the approximate terms of temporary disability for the most common diseases and injuries” (together with “Recommendations ...” approved on 18.08.2000, Ministry of Health of the Russian Federation No. 2510/9362–34, Federal Tax Service of the Russian Federation dated 21.08.2000 No. 02–08/10–1977P)”. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902358945> (available from: 05.25.2023). In Russian].
40. Финансовый университет при Правительстве РФ: официальный сайт. URL: <http://www.fa.ru/org/div/cos/press/>

Documents/58_Life_Value_2018.pdf (дата обращения 21.05.2021 [Financial university under the government of the Russian Federation: official website. URL: http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf (available from: 21.05.2021). In Russian].

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Саласюк Алла Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: solarheart7@gmail.com;

Барыкина Ирина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7061–6164, e-mail: irinbarykin@yandex.ru;

Лутова Виктория Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0646–5824, e-mail: 3asabird@inbox.ru;

Попова Екатерина Андреевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3498–7718, e-mail: cutting_saw@mail.ru.

Author information

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0001–5981–1754, e-mail: nedogodasv@mail.ru;

Alla S. Salasyuk, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–6611–9165, e-mail: solarheart7@gmail.com;

Irina N. Barykina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–7061–6164, e-mail: irinbarykin@yandex.ru;

Victoria O. Lutova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–0646–5824, e-mail: 3asabird@inbox.ru;

Ekaterina A. Popova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Internal Diseases, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000–0002–3498–7718, e-mail: cutting_saw@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 378:61



Система профессиональных квалификаций в здравоохранении

Т. Н. Ищук, Л. Г. Ратова, О. В. Хорькова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ищук Татьяна Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: ishchuk_tn@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
17.07.23 и принята к печати 16.08.23.*

Резюме

Стратегия развития национальной системы квалификаций Российской Федерации на период до 2030 года, одобренная Национальным советом при Президенте РФ по профессиональным квалификациям 12.03.2021 года, определяет направления и задачи государства в обеспечении кадровой стабильности и развития российской экономики. Целью развития национальной системы квалификаций Российской Федерации является формирование современного гибкого механизма кадрового обеспечения решения приоритетных задач научно-технологического и социально-экономического развития Российской Федерации в условиях экономических ограничений. В данной работе приведен анализ нормативных документов, которые регламентируют и квалификационные характеристики медицинских работников, и их соответствие требованиям рынка труда в здравоохранении, а также информационно-справочного поля, обеспечивающего универсальный язык общения работодателей и системы подготовки кадров для здравоохранения.

Ключевые слова: профессиональный стандарт, квалификационная характеристика, профессиональные квалификации, мониторинг рынка труда в здравоохранении, совет по профессиональным квалификациям в здравоохранении

Для цитирования: Ищук Т. Н., Ратова Л. Г., Хорькова О. В. Система профессиональных квалификаций в здравоохранении. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):535–541. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-535-541. EDN: AUKBJO

The system of professional qualifications in health care

T. N. Ischuk, L. G. Ratova, O. V. Khorkova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana N. Ischuk,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ishchuk_tn@almazovcentre.ru

*Received 17 July 2023;
accepted 16 August 2023.*

Abstract

The Strategy for the Development of the National Qualifications System of the Russian Federation for the period up to 2030, approved by the National Council for Professional Qualifications under the President of the Russian Federation on March 12, 2021, defines the directions and tasks of the state in ensuring personnel stability and the development of the Russian economy. The goal of the development of the national system of qualifications of the Russian Federation is the formation of a modern flexible mechanism for staffing the solution of priority tasks of scientific, technological and socio-economic development of the Russian Federation in the context of economic constraints. This paper analyzes the regulatory documents that regulate both the qualification characteristics of medical workers and their compliance with the requirements of the market there in healthcare, as well as the information and reference field that provides a universal language of communication for employers and a system for training personnel for healthcare.

Key words: professional standard, qualification profile, professional qualifications, labor market monitoring in healthcare, advice on professional qualifications in healthcare

For citation: Ischuk TN, Ratova LG, Khorkova OV. The system of professional qualifications in health care. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(5):535–541. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-535-541. EDN: AUKBJO

Введение

Формирование современного гибкого механизма кадрового обеспечения решения приоритетных задач научно-технологического и социально-экономического развития Российской Федерации в условиях экономических ограничений является целью развития национальной системы квалификаций [1]. Ключевую фигуру в системе представляет рынок труда, как система общественных отношений, отражающая уровень развития и достигнутый на определенный период времени баланс интересов среди присутствующих на рынке труда участников: государство, работники и работодатели [2]. Стабильность и опережающее развитие рынка труда обеспечивают количественные и качественные показатели профессиональных квалификаций. Количественные

показатели относятся к объемам профессиональной подготовки кадров, а качественные — к актуальности требований к знаниям, умениям и опыту, соответствующим потребностям работодателей. Отраслевые квалификационные справочники зачастую несут размытую информацию о квалификационной характеристике специалиста и могут подвергаться двоякому толкованию при формировании должностных инструкций [3]. Кроме того, справочники пребывают в статичном положении долгие годы и не отражают изменяющиеся условия профессиональной деятельности, требования работодателей, внешнеэкономические вызовы и нормативные новеллы.

Вопрос о перечне и объеме профессиональных квалификаций, необходимых экономике страны на конкретном этапе, впервые был задан в 90-е годы.

Назрела необходимость создания документа, который бы в равной мере стал единой и понятной формулой квалификации каждого специалиста, как для рынка труда, так и для системы подготовки кадров. Термин «профессиональный стандарт» впервые был официально использован в Программе социальных реформ в Российской Федерации на период 1996–2000 годов [4]. Однако следует отметить, что профессиональному сообществу потребовалось немало времени и мотивации для планомерной работы по созданию профессиональных стандартов. В то же время вузы и колледжи не обладали информацией о квалификациях, нужных рынку труда. Своим продвижением профстандарты обязаны Российскому союзу промышленников и предпринимателей и созданному на его базе в 2006 году Национальному агентству развития квалификаций.

Национальный совет при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям был создан в 2014 году [5]. За время своей работы Национальный совет зарекомендовал себя лидером, направляющим и координирующим активность работодателей, профсоюзных организаций и органов государственной власти в целях развития национальной системы квалификаций. Национальный совет проводит экспертизу проектов законодательных и иных нормативных правовых актов, регулирующих развитие системы профессиональных квалификаций, разработку и экспертизу профессиональных стандартов независимо от отраслевой принадлежности.

Знаковым событием для профессионального медицинского сообщества стало делегирование полномочий и функций отраслевого совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении в 2014 году Национальной медицинской палате под руководством Л. М. Рошаля. В настоящее время совет по профессиональным квалификациям в здравоохранении формирует отраслевую систему профессиональных квалификаций, которая становится важнейшим звеном кадровой политики в области охраны здоровья. Приоритетным видом деятельности отраслевого совета является разработка профстандартов. На сегодняшний день разработано и утверждено 79, в стадии разработки находятся 15 профстандартов. Медицинская информация, техническое обеспечение медицинской деятельности обновляются по разным источникам на 15–20 % в год, что влияет на обновление состава трудовых функций врачей и среднего медицинского персонала [6]. Группы разработчиков профессиональных стандартов формируются из числа членов профессиональных ассоциаций, авторитетных лидеров в той или иной области медицинских знаний и практики. Например, Российское кардиологическое общество в 2018 году разработа-

ло профессиональный стандарт «Врач-кардиолог» [7]. Основным преимуществом профстандартов по сравнению с квалификационными справочниками и квалификационными требованиями стала их обязательная актуализация, учитывающая потребности рынка труда в здравоохранении и влияние внешних факторов на кадровое обеспечение здравоохранения [3, 8, 9]. Обеспечение современных потребностей медицинских организаций в специалистах, оказывающих медицинскую помощь пациентам с болезнями системы кровообращения, расширение профессиональных возможностей врача-кардиолога, пограничные технологические направления в кардиологии, перекликающиеся по трудовым функциям с таковыми у врача функциональной диагностики, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врача — сердечно-сосудистого хирурга, стали побудительным мотивом для актуализации профстандарта врача-кардиолога в настоящее время.

Основой для анализа потребностей рынка труда в квалификациях является мониторинг, регулярно проводимый комиссией по мониторингу рынка труда и разработке отраслевой рамки квалификаций совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении. Мониторинг представляет собой опрос работодателей (руководителей медицинских организаций или уполномоченных ими начальников кадровых служб) по состоянию кадрового баланса с учетом тенденций движения кадров на среднесрочную перспективу. Кроме основных вопросов обеспеченности медицинской организации специалистами согласно типовым штатным нормативам в порядках оказания медицинской помощи [10] в опрос включены пункты, измеряющие удовлетворенность работодателей уровнем квалификации выпускников медицинских вузов и колледжей. Также работодатели отражают кадровый прирост, трудности при заполнении вакансий, взаимодействие с образовательными организациями при реализации программ подготовки кадров и непрерывное медицинское образование сотрудников. В условиях развития медицинских и цифровых технологий особый интерес представляют вопросы новых трудовых функций у специалистов и актуальность привлечения новых квалификаций. Формирование новых трудовых функций в том числе обусловлено расширением компетенций специалиста в целях повышения качества медицинской помощи в условиях дефицита кадров, например, проект актуализируемого профстандарта «Врач-кардиолог» включает трудовые функции по функциональной диагностике, неотложной помощи, интервенционной аритмологии, рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Нехватка врачей в сельской местности,

отдаленных и труднодоступных регионах обусловила возложение отдельных функций лечащего врача на средний медицинский персонал [11]. Целью внедрения новых квалификаций является обеспечение медицинской помощи техническими и иными работниками, качественно выполняющими стандартные исследования и манипуляции в рамках лечебно-диагностического процесса; освобождение врачей от стандартизованных функций, увеличение времени на прием пациента и принятие врачебных решений, поиск и анализ медицинской информации, саморазвитие. Техник, обученный специальным навыкам, работающий с оборудованием (материалами) по определенной методике, и медицинский секретарь, занимающийся информационными системами и документооборотом, определенно снимут эту нагрузку с врача в пользу пациента.

На основании данных, полученных в ходе мониторинга рынка труда в здравоохранении, формируется отраслевая рамка квалификаций [12]. Данный документ содержит перечень, описание, пути достижения востребованных здравоохранением квалификаций и понятийный аппарат. Рамка квалификаций обосновывает разработку профессиональных стандартов из перечня квалификаций, а также является инструментом оперативного реагирования системы подготовки медицинских кадров на проблемы и запросы практического здравоохранения.

Значимость профессиональных стандартов сложно переоценить, так как сегодня каждый из них представляет норму права, имеет определение в Трудовом кодексе [13] и утверждается приказом Министерства труда и социальной защиты [7]. Правила применения профессиональных стандартов утверждаются Правительством РФ [14]. Проекты профессиональных стандартов разрабатываются объединениями работодателей, профессиональными сообществами, научными, образовательными, саморегулируемыми и иными организациями и согласуются с федеральными органами исполнительной власти. Комиссия по разработке профессиональных стандартов совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении координирует деятельность профессиональных некоммерческих организаций и передает проекты для согласования в Министерство здравоохранения РФ.

С момента своего утверждения профстандарт начинает активно управлять системой образования и подготовки кадров [15]. Экспертиза проектов федеральных государственных образовательных стандартов устанавливает соответствие области (сферы) профессиональной деятельности выпускников, типов задач профессиональной деятельности, определенных профстандартом. В то же время профессиональ-

ные компетенции, описанные в образовательной программе, сформированной на основе утвержденного федерального государственного образовательного стандарта, обязаны обеспечивать знания, умения и трудовые функции специалиста согласно профстандарту. Экспертизу проектов федеральных государственных образовательных стандартов и примерных программ на соответствие профстандартам проводит комиссия по применению профстандартов в образовании и обучении совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении. Имеющийся информационный ресурс <https://fgosvo.ru/> содержит полные сведения обо всех утвержденных федеральных государственных образовательных стандартах и профстандартах [7, 16].

Образовательная организация, реализующая программы подготовки медицинских работников, формирует рабочую программу с учетом федерального государственного образовательного стандарта и примерной образовательной программы. Процедура независимой профессионально-общественной аккредитации образовательных программ представляет собой универсальное признание качества подготовки профессиональным медицинским сообществом и востребованности выпускников практическим здравоохранением и осуществляется в добровольном заявительном порядке. Сведения о наличии профессионально-общественной аккредитации используются в течение всего срока аккредитации для формирования рейтингов, информирования потребителей образовательных услуг, работодателей, органов исполнительной власти о статусе организации, осуществляющей образовательную деятельность [17]. Проведением процедуры занимается комиссия по профессионально-общественной аккредитации совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении.

Интенсивное влияние политических, экономических и социальных факторов на рынок труда, цифровизация во всех отраслях экономики стимулируют появление новых профессий, которые должны уметь оперативно адаптироваться к потребностям работодателей, минимизируя риски и затраты на их подготовку. В связи с этим сформирована независимая оценка квалификаций, оценивающая готовность специалиста выполнять новые трудовые функции [18]. Данная процедура проводится добровольно по инициативе работодателя или работника.

Независимая оценка профессиональных квалификаций представляет собой особое испытание, в ходе которого независимые эксперты устанавливают соответствие профессиональной квалификации, уровня компетенций, специальных знаний требованиям профессиональных стандартов. Ее основная

цель — повысить эффективность обеспечения экономики страны квалифицированными кадрами [19].

Добровольность оценки квалификаций в системе охраны здоровья как особой области, непосредственно влияющей на здоровье и жизнь граждан, неприемлема. В то же время государство должно быть уверено в соответствующем уровне квалификации медицинских работников. С 2016 года в России внедряется оценка квалификаций в форме аккредитации специалистов, обязательной в отношении лиц, завершивших освоение основных профессиональных образовательных программ всех уровней высшего медицинского и фармацевтического образования, среднего профессионального образования, программ профессиональной переподготовки и повышения квалификации [20]. Независимость оценки квалификаций при аккредитации обеспечивается составом аккредитационных комиссий, включающим представителей профессиональных некоммерческих организаций, медицинских профессиональных некоммерческих организаций, их ассоциаций, профессиональных союзов, медицинских вузов и колледжей, органов государственной власти, медицинских организаций и фармацевтических организаций. Профессиональные стандарты играют главную роль в процедуре аккредитации специалистов, оказывающих медицинскую помощь, что отражается в свидетельстве об аккредитации специалиста, успешно прошедшего все ее этапы [21].

Заключение

Отрасль здравоохранения имеет возможность выстроить эффективную систему обеспечения охраны здоровья граждан квалифицированными работниками, используя имеющиеся инструменты и процедуры, такие как мониторинг рынка труда, отраслевая рамка квалификаций, профессионально-общественная аккредитация образовательных программ, аккредитация специалистов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Стратегия развития национальной системы квалификаций Российской Федерации на период до 2030 года (одобрена Национальным советом при Президенте РФ по профессиональным квалификациям (протокол от 12.03.2021 № 51) [Strategy for the Development of the National Qualifications System of the Russian Federation for the period up to 2030 (approved by the National Council for Professional Qualifications under the President of the Russian Federation (protocol No. 51 12.03.2021). In Russian].

2. Горшкова Л. В. Проблемы оценки эффективности затрат на здравоохранение. Сервис в России и за рубежом. 2017;11(6):137–151. doi:10.22412/1995-042X-11-6-11

[Gorshkova LV. Problems of assessing the health care costs effectiveness. Services in Russia and Abroad. 2017;11(6):137–151. doi:10.22412/1995-042X-11-6-11. In Russian].

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (зарегистрирован 25.08.2010 № 18247) [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 541n dated 23.07.2010 “On Approval of the Unified Qualification Reference Book of Positions of Managers, Specialists and Employees, Section “Qualification Characteristics of Positions of Workers in the Health Sector” (registered 25.08.2010 No. 18247). In Russian].

4. Постановление Правительства РФ от 26.02.1997 № 222 «О Программе социальных реформ в Российской Федерации на период 1996–2000 годов» (редакция от 27.07.1998) [Decree of the Government of the Russian Federation No. 222 dated 02.26.1997 “On the Program of Social Reforms in the Russian Federation for the period 1996–2000” (as amended on 27.07.1998). In Russian].

5. Указ Президента Российской Федерации от 16.04.2014 № 249 «О Национальном совете при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям» (редакция от 30.05.2022) [Decree of the President of the Russian Federation No. 249 dated 04.16.2014 “On the National Council under the President of the Russian Federation for Professional Qualifications” (as amended on 30.05.2022). In Russian].

6. Селентьева Д. О., Зиганшина Д. Г. Профессиональные стандарты: история возникновения в России, их значение и перспективы развития. Педагогические науки. 2018;12(1):77–80. doi:10.24411/2500-1000-2018-10334 [Selentieva DO, Ziganshina DG. Professional Standards: the history of emergence in Russia, their value and development prospects. Pedagogical Sciences. 2018;12(1):77–80. doi:10.24411/2500-1000-2018-10334. In Russian].

7. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14.03.2018 года № 140н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-кардиолог» (зарегистрирован 26.04.2018 № 50906) [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation No. 140n dated 14.03.2018 “On Approval of the Professional Standard “Cardiologist” (registered 26.04.2018 No. 50906). In Russian].

8. Постановление Правительства РФ от 10.04.2023 № 580 «О разработке и утверждении профессиональных стандартов». Номер опубликования 0001202304110042, дата опубликования 11.04.2023 [Decree of the Government of the Russian Federation dated 10.04.2023 No. 580 “On the Development and Approval of Professional Standards”. Publication number 0001202304110042, publication date 11.04.2023. In Russian].

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.05.2023 № 206н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» (зарегистрирован 06.01.2023 № 73677) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 206n dated 02.05.2023 “On Approval of Qualification Requirements for Medical and Pharmaceutical Workers with Higher Education” (registered 06.01.2023 No. 73677). In Russian].

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (зарегистрирован 29.12.2012 № 26483) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11.15.2012 No. 918n “On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Patients with Cardiovascular Diseases” (registered 29.12.2012 No. 26483). In Russian].

11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.03.2012 № 252н «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» (зарегистрирован 28.04.2012 № 23971) [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 252n dated 03.23.2012 “On Approval of the Procedure for Assigning to a Paramedic, Midwife the Head of a Medical Organization in Organizing the Provision of Primary Health Care and Emergency Medical Care of Certain Functions of the Attending Physician for the Direct Provision of Medical Care to the Patient During the Observation Period behind Him and His Treatment, Including the Prescription and Use of Drugs, Including Narcotic Drugs and Psychotropic Drugs” (registered 28.04.2012 No. 23971). In Russian].

12. Временные методические рекомендации по разработке отраслевой рамки квалификаций на основе национальной рамки квалификаций Российской Федерации (утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития РФ) [Электронный ресурс]. URL: <https://demo.garant.ru/#/document/70135136/paragraph/1/doclist/903/1/0/0/временные%20рекомендации%20по%20формированию%20отраслевой%20рамки%20квалификаций:2> [Temporary methodological recommendations for the development of an industry qualifications framework based on the national qualifications framework of the Russian Federation (approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation) [Electronic Resource]. URL: <https://demo.garant.ru/#/document/70135136/paragraph/1/doclist/903/1/0/0/временные%20рекомендации%20%20forming%20industry%20framing%20qualifications:2>. In Russian].

13. Трудовой кодекс Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12125268/> [Labor Code of the Russian Federation. [Electronic Resource]. URL: <http://base.garant.ru/12125268/>. In Russian].

14. Постановление Правительства РФ от 27.06.2016 № 584 «Об особенностях применения профессиональных стандартов в части требований, обязательных для применения государственными внебюджетными фондами Российской Федерации, государственными или муниципальными учреждениями, государственными или муниципальными унитарными предприятиями, а также государственными корпорациями, государственными компаниями и хозяйственными обществами, более пятидесяти процентов акций (долей) в уставном капитале которых находится в государственной собственности или муниципальной собственности». URL: <https://base.garant.ru/71431038/> [Decree of the Government of the Russian Federation No. 584 of 27.06.2016 “On the Specifics of the Application of Professional Standards in Terms of Requirements Mandatory for Application by State Extra-Budgetary Funds of the Russian Federation, State or Municipal Institutions, State or Municipal Unitary Enterprises, as Well as State Corporations, State Companies and Business Entities, More than Fifty Percent of Shares (Shares) in the Authorized Capital of which is in State Ownership or Municipal Ownership”. URL: <https://base.garant.ru/71431038/>. In Russian].

15. Постановление Правительства РФ от 12.04.2019 № 434 «Об утверждении Правил разработки, утверждения федеральных государственных образовательных стандартов и внесения в них изменений и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/72222180/?ysclid=I9ttmp8g>

821744069#friends [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 434 dated 12.04.2019 “On Approval of the Rules for the Development, Approval of Federal State Educational Standards and Amendments to Them and Invalidation of Certain Acts of the Government of the Russian Federation” [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/72222180/?ysclid=I9ttmp8g821744069#friends>. In Russian].

16. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 09.02.2016 № 95 «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.36 Кардиология» (зарегистрирован 01.03.2016 № 41276) [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 95 dated 02.09.2016 “On Approval of the Federal State Educational Standard for Higher Education — Training of Highly Qualified Personnel in Residency Programs in the Specialty 31.08.36 Cardiology” (registered 01.03.2016 No. 68288). In Russian].

17. Сироткина О. В., Пармон Е. В., Ищук Т. Н., Шляхто Е. В. Профессионально-общественная аккредитация образовательных программ медицинского профиля. Пилотный проект Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество». Артериальная гипертензия. 2016;22(1):114–121. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-114-121 [Sirotkina OV, Parmon EV, Ischuk TN, Shlyakhto EV. Professional and public accreditation of medical educational programs. The pilot project of the Russian Society of Cardiology. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(1):114–121. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-114-121. In Russian].

18. Федеральный закон от 03.07.2016 № 238-ФЗ «О независимой оценке квалификации». URL: <https://base.garant.ru/71433946/?ysclid=Ilddl0necb924660168> [Federal Law No. 238-FZ of 03.07.2016 “On Independent assessment of qualifications”. URL: <https://base.garant.ru/71433946/?ysclid=Ilddl0necb924660168>. In Russian].

19. Фомицкая Г. Н. Современные подходы к реализации независимой оценки профессиональных квалификаций. Педагогический ИМИДЖ. 2019;13(3):452–464. doi:10.32343/2409-5052-2019-13-3-452-464 [Fomitckaya GN. Modern approaches to independent assessment of professional qualifications. Pedagogical IMAGE. 2019;13(3):452–464. doi:10.32343/2409-5052-2019-13-3-452-464. In Russian].

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.10.2022 № 709н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» (зарегистрирован 30.11.2022 № 71224) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 709n dated 10.28.2022 “On approval of the regulations on the accreditation of specialists” (registered 30.11.2022 No. 71224). In Russian].

21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.11.2021 № 1082н «Об утверждении порядка выдачи свидетельства об аккредитации специалиста на бумажном носителе, формы свидетельства об аккредитации специалиста на бумажном носителе и технических требований к нему, а также порядка выдачи выписки о наличии в единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения данных, подтверждающих факт прохождения лицом аккредитации специалиста» (зарегистрирован 29.11.2021 № 66066) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1082n dated 11.22.2021 “On Approval of the Procedure for Issuing a Certificate of Accreditation of a Specialist on Paper, the Form of a Certificate of Accreditation of a Specialist on Paper and Technical Requirements for It, as Well as the Procedure for Issuing an Extract on the Presence in the Unified State Information System in the Field of Healthcare, Data Confirming the Fact That a Person Has Passed the Accreditation of a Specialist” (registered 29.11.2021 No. 66066). In Russian].

Информация об авторах

Ищук Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7326–8241, e-mail: ishchuk_tn@almazovcentre.ru;

Ратова Людмила Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3109–034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Хорькова Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0993–8340, e-mail: khorkova_ov@almazovcentre.ru.

Author information

Tatyana N. Ischuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–7326–8241, e-mail: ishchuk_tn@almazovcentre.ru;

Lyudmila G. Ratova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3109–034X, e-mail: ratova_lg@almazovcentre.ru;

Oxana V. Khorkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–0993–8340, e-mail: khorkova_ov@almazovcentre.ru.