

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru/jour>

№ 3, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования: SCIENCE INDEX (2018) 3,227
импакт-фактор (2018) 1,050

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 19 3'2020

Главный редактор	Оганов Р. Г. (Москва)
Заместители главного редактора	Драпкина О. М. (Москва) Шальнова С. А. (Москва)
Ответственный секретарь	Толпыгина С. Н. (Москва)
Ответственный редактор номера	Васюк Ю. А. (Москва)
Редакционная коллегия	Бойцов С. А. (Москва) Бритов А. Н. (Москва) Бузиашивили Ю. И. (Москва) Бубнова М. Г. (Москва) Васюк Ю. А. (Москва) Вебер В. Р. (Великий Новгород) Габинский Я. Л. (Екатеринбург) Галевич А. С. (Казань) Глезер М. Г. (Москва) Горбунов В. М. (Москва) Гринштейн Ю. И. (Красноярск) Драпкина О. М. (Москва) Калинина А. М. (Москва) Концевая А. В. (Москва) Мамедов М. Н. (Москва) Марцевич С. Ю. (Москва) Небиеридзе Д. В. (Москва) Недогода С. В. (Волгоград) Ойроткинова О. Ш. (Москва) Подзолков В. И. (Москва) Погосова Н. В. (Москва) Скрипникова И. А. (Москва) Таратухин Е. О. (Москва) Толпыгина С. Н. (Москва) Шальнова С. А. (Москва) Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Международный редакционный совет	Алекперов Э. З. (Баку, Азербайджан), Чазова И. Е. (Москва, Россия), Габинский В. Л. (Атланта, США), Митьковская Н. П. (Минск, Республика Беларусь), Сейсембеков Т. З. (Астана, Казахстан), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)
Редактор	Метельская В. А. (Москва)
Шеф-редактор	Родионова Ю. В. (Москва)
Выпускающий редактор	Рыжова Е. В. (Москва)
Корректор	Чекрыгина Л. Л. (Москва)
Адрес Редакции:	101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3 тел./факс: +7 (495) 621 01 22; тел. +7 (495) 623 86 36 e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru
Издательство:	ООО "Силиция-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509 тел. +7 (985) 768 43 18 e-mail: cardio.nauka@yandex.ru www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПМ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,227
Impact-factor (2018) 1,050

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

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

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 3'2020

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Tolpygina S. N. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buzhshvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

Elman Z. Alekperov (Baku, Azerbaijan), Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Vladimir L. Gabinsky (Atlanta, USA), Natalya P. Mitkovskaya (Minsk, Republic of Belarus), Telman Z. Seysembekov (Astana, Kazakhstan), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja 509
Tel. +7 (985) 768 43 18
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Бондаренко О. К., Кекух Е. С., Бондаренко Д. Б., Израэлян Э. Р.
Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом

5

Инфаркт миокарда

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Грачева А. И., Лукьянов М. М., Драпкина О. М.
Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда)

13

Ожирение

Александров А. А., Розанов В. Б., Дадаева В. А., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М.
Ассоциация курительного статуса и интенсивности курения с общим и абдоминальным ожирением в выборке мужчин среднего возраста

20

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях

Шукуров Ф. Б., Булгакова Е. С., Руденко Б. А., Гаврилова Н. Е., Творогова Т. В., Шаноян А. С., Суворов А. Ю., Фещенко Д. А., Васильев Д. К.
Ангиопластика и стентирование каротидных артерий: клинико-морфологические факторы, влияющие на отдаленные результаты

29

Атеросклероз

Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драпкина О. М.
Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе

36

Хроническая сердечная недостаточность

Подзолков В. И., Драгомарецкая Н. А., Столбова С. К., Толмачева А. В.
Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

42

Факторы сердечно-сосудистого риска

Билевич О. А., Овсянников Н. В., Усачева Е. В., Куликова О. М.
Традиционные и факультативные факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозировании исхода у пациентов на программном гемодиализе

49

Инновации в кардиологии и кардиохирургии

Карпенко А. А., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Стародубцев В. Б.
Промежуточные результаты проспективного, рандомизированного исследования влияния рассечения *lamina vastoadductoria* после стентирования поверхностной бедренной артерии на частоту рестенозов при поражениях класса C, D по TASC-II

55

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Bondarenko O. K., Kekukh E. S., Bondarenko D. B., Israelyan E. R.
Prediction of small-diameter arterial fibrosis in patients with hypertension and primary chronic glomerulonephritis

Myocardial infarction

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Gracheva A. I., Lukyanov M. M., Drapkina O. M.
Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register

Obesity

Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Dadaeva V. A., Kotova M. B., Ivanova E. I., Drapkina O. M.
Association of smoking status and smoking intensity with general and abdominal obesity in a sample of middle-aged men

Endovascular coronary interventions

Shukurov F. B., Bulgakova E. S., Rudenko B. A., Gavriloa N. E., Tvorogova T. V., Shanoyan A. S., Suvorov A. Yu., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K.
Angioplasty and carotid artery stenting: clinical and morphological factors affecting long-term outcomes

Atherosclerosis

Skrpnikova I. A., Alikhanova N. A., Yeralieva E. K., Myagkova M. A., Novikov V. E., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular wall condition and bone mass in postmenopausal women

Chronic heart failure

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Tolmacheva A. V.
Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction

Cardiovascular risk factors

Bilevich O. A., Ovsyannikov N. V., Usacheva E. V., Kulikova O. M.
Conventional and optional cardiovascular risk factors in predicting outcome in hemodialysis patients

Innovations in cardiology and cardiovascular surgery

Karpenko A. A., Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Gostev A. A., Saaya Sh. B., Starodubtsev V. B.
Intermediate results of the prospective randomized study on the effect of *lamina vastoadductoria* dissection after superficial femoral artery stenting on the restenosis incidence in TASC-II type C and D lesions

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рудченко И. В., Тыренко В. В., Качнов В. А.
Питание — один из важных факторов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Волкова О. А., Колпак Ф. А.

О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики

Клинический случай

Утумуева М. Д., Миронов Н. Ю., Шлевков Н. Б., Киктев В. Г., Гупало Е. М., Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Голицын С. П.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия у больной дилатационной кардиомиопатией и сопутствующими нарушениями проводимости сердца. Клинический случай и обсуждение проблемы

Обзоры

Подзолков В. И., Писарев М. В.

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском

Болдueva С. А., Рыжикова М. В., Облавацкий Д. В.
Эмболический инфаркт миокарда. Обзор литературы, собственные результаты

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1

Резцова М. А., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А.

Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н.

Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме

Согласованное мнение экспертов

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А., Мильто А. С., Наумов А. В., Стражеско И. Д., Воробьева Н. М., Дудинская Е. Н., Малая И. П., Крылов К. Ю., Тюхменев Е. А., Розанов А. В., Остапенко В. С., Маневич Т. М., Шедрина А. Ю., Семенов Ф. А., Мхитарян Э. А., Ховасова Н. О., Ерусланова Е. А., Котовская Н. В., Шарапкина Н. В.
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров

Prevention of cardiovascular diseases

Rudchenko I. V., Tyrenko V. V., Kachnov V. A.
Nutrition as one of the important factors in prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases

Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Volkova O. A., Kolpakov F. A.

Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures

Clinical case

Utsumueva M. D., Mironov N. Yu., Shlevkov N. B., Kiktev V. G., Gupalo E. M., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Golitsyn S. P.

Paroxysmal supraventricular tachycardia in patient with dilated cardiomyopathy and concomitant cardiac conduction defects: a case report and discussion

Reviews

Podzolkov V. I., Pisarev M. V.

Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management

Boldueva S. A., Ryzhikova M. V., Oblavatsky D. V.
Emboic myocardial infarction. Literature review and own research results

Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1

Rezvova M. A., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A.

Promising polymeric compounds for coronary stent graft membrane

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N.

The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status

Expert consensus

Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Aleksanyan L. A., Milt A. S., Naumov A. V., Strazhesko I. D., Vorobyeva N. M., Dudinskaya E. N., Malaya I. P., Krylov K. Yu., Tyukhmenev E. A., Rozanov A. V., Ostapenko V. S., Manevich T. M., Shchedrina A. Yu., Semenov F. A., Mkhitarayan E. A., Khovasova N. O., Yeruslanova E. A., Kotovskaya N. V., Sharashkina N. V.
Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics

Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом

Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Бондаренко О. К., Кекух Е. С., Бондаренко Д. Б.,
Израелян Э. Р.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучить влияние клинико-лабораторных и морфологических факторов риска на вероятность развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Материал и методы. В исследование были включены 102 пациента с первичным ХГН. Первую группу составили 62 пациента с фибротическим изменением сосудистой стенки почечных артерий малого диаметра по данным нефробиопсии, во второй наблюдались 40 исследуемых без признаков сосудистого фиброза. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Проведение сравнительного анализа позволило установить наибольшую статистическую значимость различий в следующих клинико-лабораторных параметрах: средний уровень систолического артериального давления (САД) — $131,85 \pm 17,56$ мм рт.ст. и $119,65 \pm 22,2$ мм рт.ст., соответственно ($p=0,0008$) и диастолического артериального давления (ДАД) — $84,11 \pm 10,7$ и $79,63 \pm 9,7$ мм рт.ст. ($p=0,03$), САД максимальное — $158,61 \pm 23,76$ мм рт.ст. и $144,25 \pm 23,56$ мм рт.ст. ($p=0,002$), ДАД максимальное — $95,66 \pm 10,33$ мм рт.ст. и $90,63 \pm 10,74$ мм рт.ст. ($p=0,02$), стадия АГ — 1,85 [1; 3] и 1,38 [1; 3] ($p=0,03$), и ее степень — 1,73 [1; 3] и 1,13 [1; 3] ($p=0,004$), гипертрофия левого желудочка — у 15 пациентов первой и 2 пациентов второй группы ($p=0,006$), уровень мочевины — $8,98 \pm 7,31$ и $6,42 \pm 4,02$ ммоль/л ($p=0,03$), соответственно. Значимые морфологические факторы — тубулоинтерстициальный фиброз у 56% пациентов первой группы и 21% второй ($p<0,001$), тубулоинтерстициальное воспаление (44% и 16%,

$p=0,002$), фиброз интерстиция ($24,19 \pm 20,5\%$ и $9,89 \pm 19,8\%$, $p=0,001$), соответственно.

Заключение. Анализ представленных результатов подчеркивает значимую роль в развитии фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН гемодинамического фактора, проявляющегося в персистирующем повышении уровня САД, с вовлечением органов-мишеней в патологический процесс. Изменение системных гемодинамических условий является основным в формировании фибротического фенотипа почечных сосудов малого диаметра при АГ и первичном ХГН, в то время как прогрессирование основного патогенетического процесса ХГН не оказывает значимого влияния на структурную перестройку малого артериального русла почек.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, фиброз артерий почек малого диаметра.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/03-2020

Рецензия получена 19/03-2020

Принята к публикации 13/05-2020



Для цитирования: Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Бондаренко О. К., Кекух Е. С., Бондаренко Д. Б., Израелян Э. Р. Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2491. doi:10.15829/1728-8800-2020-2491

Prediction of small-diameter arterial fibrosis in patients with hypertension and primary chronic glomerulonephritis

Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Bondarenko O. K., Kekukh E. S., Bondarenko D. B., Israelyan E. R.
Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To study clinical, laboratory, and morphological risk factors for small-diameter renal arterial fibrosis in patients with hypertension (HTN) and primary chronic glomerulonephritis (CGN).

Material and methods. The study included 102 patients with primary CGN. The first group consisted of 62 patients with small-diameter renal arterial fibrosis according to renal biopsy; the second group included 40 patients without vascular fibrosis. All patients signed informed consent.

Results. A comparative analysis revealed the most significant differences between groups 1 and 2: mean systolic blood pressure (SBP) — $131,85 \pm 17,56$ mm Hg and $119,65 \pm 22,2$ mm Hg, respectively ($p=0,0008$);

mean diastolic blood pressure (DBP) — $84,11 \pm 10,7$ and $79,63 \pm 9,7$ mm Hg ($p=0,03$), respectively; peak SBP — $158,61 \pm 23,76$ mm Hg and $144,25 \pm 23,56$ mm Hg ($p=0,002$), respectively; peak DBP — $95,66 \pm 10,33$ mm Hg and $90,63 \pm 10,74$ mm Hg ($p=0,02$), respectively; HTN stage — 1,85 [1; 3] and 1,38 [1; 3] ($p=0,03$), respectively; HTN grade — 1,73 [1; 3] and 1,13 [1; 3] ($p=0,004$), respectively; left ventricular hypertrophy — 15 patients and 2 patients ($p=0,006$), respectively; blood urea nitrogen — $8,98 \pm 7,31$ and $6,42 \pm 4,02$ mmol/L ($p=0,03$), respectively. Significant morphological differences between first and second groups were as follows: tubulointerstitial fibrosis — 56% and 21% ($p<0,001$), respectively; tubulointerstitial inflam-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bondarenko.olga@yandex.ru

[Левицкая Е. С. — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М. — профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Бондаренко О. К. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-9543-4551, Кекух Е. С. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0001-7691-5029, Бондаренко Д. Б. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0001-6604-9868, Израелян Э. Р. — студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-6666-549X].

mation — 44% and 16% ($p=0,002$), respectively; interstitial fibrosis — $24,9\pm 20,5\%$ and $9,89\pm 19,8\%$ ($p=0,001$), respectively.

Conclusion. The presented analysis emphasizes a significant contribution of hemodynamics in small-diameter renal arterial fibrosis in patients with HTN and CGN. It manifested by a persistent increase of SBP and involvement of target organs. Systemic hemodynamic changes are fundamental in the development of small-diameter renal arterial fibrosis in patients with HTN and primary CGN, while the isolated progression of CGN does not significantly affect the structure of small-diameter renal arteries.

Key words: chronic glomerulonephritis, small-diameter renal arterial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Levitskaya E. S. ORCID: 0000-0001-6165-3943, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Bondarenko O. K.* ORCID: 0000-0002-9543-

4551, Kekukh E. S. ORCID: 0000-0001-7691-5029, Bondarenko D. B. ORCID: 0000-0001-6604-9868, Israelyan E. R. ORCID: 0000-0002-6666-549X.

*Corresponding author: bondarenkoo.olga@yandex.ru

Received: 12/03-2020

Revision Received: 19/03-2020

Accepted: 13/05-2020

For citation: Levitskaya E. S., Batyushin M. M., Bondarenko O. K., Kekukh E. S., Bondarenko D. B., Israelyan E. R. Prediction of small-diameter arterial fibrosis in patients with hypertension and primary chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2491. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2491.

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД макс — максимальная величина ДАД в анамнезе, САД — систолическое артериальное давление, САД макс — максимальная величина САД в анамнезе, ТИВ — тубулоинтерстициальное воспаление, ТИК — тубулоинтерстициальный компонент, ТИФ — тубулоинтерстициальный фиброз, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит.

Введение

За последние десятилетия распространенность хронического гломерулонефрита (ХГН) увеличилась в структуре хронических неинфекционных заболеваний [1]. По оценке The Global Burden of Disease в настоящее время количество больных с данной патологией повысилось в 2,5 раза с 1990г, а заболеваемость составляет 13-50 случаев на 10 тыс. населения в год [2]. Поздняя диагностика ХГН, быстрое развитие осложнений в виде хронической почечной недостаточности, лекарственные воздействия, неблагоприятные условия окружающей среды [3], а также высокий процент инвалидизации пациентов являются социально значимой проблемой практического здравоохранения.

Осложнения ХГН, не поддающиеся консервативной терапии, требуют применения заместительной почечной терапии, обеспечивающей длительную поддержку остаточной функции почек у пациентов с нефросклерозом. Необходимо отметить, что диализная терапия не обладает достаточной эффективностью в увеличении продолжительности жизни [4-6].

Изучение всех патогенетических аспектов развития структурной перестройки ткани почек позволяет осуществлять своевременный диагностический поиск факторов риска и применять адекватную терапию, направленную на замедление ремоделирования почечной ткани и обеспечивающую максимально возможный медикаментозный контроль её сниженной функциональной активности.

В исследованиях последних лет отмечается роль структурной перестройки артерий почек малого диаметра, нормальное функционирование которых обеспечивает адекватную перфузию почечной ткани и адаптацию к местным метаболическим процессам. Микрососудистая дисфункция приводит

к появлению гипоперфузионных областей, накоплению матрикса и, тем самым, является значимым маркером перестройки ткани почек [7]. Исследований в мировой литературе, посвященных изучению нарушения строения артерий почек малого диаметра при ХГН недостаточно, а, следовательно, нет точного понимания в определении этиопатогенетического механизма повреждения сосудистого русла малого диаметра при данной патологии.

В одной из работ изучали резистивный индекс сосудов почек малого диаметра в качестве главного ультразвукографического маркера ремоделирования почечной ткани у пациентов с ХГН. По результатам доплерографии из всех рассматриваемых параметров именно резистивный индекс обладал самой высокой степенью корреляции с клиническими и гистологическими критериями перестройки тубулоинтерстиция [8].

При создании экспериментальной модели хронической болезни почек (ХБП) на животных (свиньях) было отмечено прогрессирующее изменение артерий почек малого диаметра, зафиксированное как при мультиспиральной компьютерной томографии, так и гистологически в биопсийном материале; при этом степень микроваскулярной дисфункции коррелировала с повышением уровня креатинина в плазме крови и степенью альбуминурии [9].

С учетом изложенных сведений была сформулирована цель исследования: изучение влияния клинико-лабораторных и морфологических параметров на вероятность наличия фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и первичным ХГН.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

Таблица 1

Характеристика выраженности (ранги) ТИФ и ТИВ на основании результатов нефробиопсии

Ранги	ТИФ	ТИВ
0	нет	нет
1	слабый — утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении	слабое, единичные лимфоидные агрегаты
2	умеренный — канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении	умеренное с наличием от 3 и более лимфоидных агрегатов
3	выраженный — выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз	выраженное воспаление, диффузный характер инфильтрации

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медицинского учреждения. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследовании приняли участие 102 пациента с первичным ХГН (61 мужчина, 41 женщина). Средняя продолжительность ХГН составила $4,23 \pm 4,66$ [0,04; 21,0] лет, средний возраст исследуемых — $38,04 \pm 1,18$ лет. Основным критерий включения больных в исследование — наличие показаний к проведению нефробиопсии.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили стандартное обследование больных с первичным ХГН. К клинко-anamnestическим данным относили уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), измеренных при включении пациента в исследование, а также максимальную их величину в анамнезе (САД макс, ДАД макс). В сыворотке крови определяли уровни креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, фибриногена, скорость оседания эритроцитов. Устанавливалась концентрация белка в разовой и суточной порциях мочи. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI, на основании величины которой пациентов ранжировали в группы согласно общепринятой классификации стадий ХБП (KDIGO). Для регистрации наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), как показателя, отражающего стадию АГ, использовался метод электрокардиографии.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась нефробиопсия. В рамках гистологического исследования нефробиоптата оценивали состояние артерий почек малого диаметра, а именно признаков фиброза артериальной стенки. На основании этого параметра пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 62 пациента с морфологически подтвержденным фиброзом сосудистой стенки, вторую группу составили 40 больных без признаков сосудистого фиброза. Средний возраст пациентов первой группы находился в диапазоне $40,69 \pm 12,5$ лет, средняя продолжительность ХГН — $3,67 \pm 4,1$ лет. Во второй группе возрастной диапазон составил $32,47 \pm 8,6$ лет, а длительность ХГН — $5,0 \pm 5,08$ лет.

При включении пациентов в исследование целевой уровень АД в общей группе был достигнут у 45,7%. Среди пациентов первой группы с целевым уровнем АД были 51,6% больных, второй группы — 40%. Статистически значимой разницы между группами обследуемых получено не было. Все пациенты получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (73,3%), блокаторами рецепторов ангиотензина II (19,05%), блокаторами медленных кальциевых каналов

(14,3%), β 1-адреноблокаторами (21,9%), диуретиками — тиазидными (19,05%) и петлевыми (31,4%). Статистически значимых отличий между группами по классам антигипертензивной терапии, а также отдельным препаратам установлено не было ($p > 0,05$).

Морфологические изменения тубулоинтерстиция регистрировались согласно выраженности и тяжести признаков тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) и воспаления (ТИВ) с дальнейшей классификацией по рангам (таблица 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При использовании методов описательной статистики были применены следующие параметры: в случае нормального распределения признака данные были описаны как $M \pm m$ (M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего), при распределении, отличном от нормального, — $Me [Q1; Q3]$ (Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — первый и третий квартили). Для анализа характеристики выборки и значимости различий между независимыми показателями использовали t -критерий Стьюдента с учетом достоверности $p < 0,05$. Логистический анализ (χ^2) применяли для определения влияния анализируемых параметров на наличие фиброза, с определением нижнего и верхнего диапазона отношения шансов при 95% доверительном интервале и с учетом достоверности ($p < 0,05$). Определение силы влияния изучаемых факторов на фиброз сосудистой стенки было выполнено методом логистического нелинейного анализа с определением критерия Estimate, при $p < 0,05$. Для этого использовалось выравнивание статистически значимых показателей при помощи медианных и средних величин. Диагностическую информативность используемых методов оценивали с помощью ROC-анализа.

Результаты

По результатам исследования был проведен сравнительный анализ показателей, полученных при обследовании пациентов первой и второй групп (таблица 2).

Необходимо обратить внимание на статистически достоверные различия между группами сравнения по уровню САД, выявленному при включении пациентов в исследование, величине САД макс и ДАД макс, степени и стадии АГ, наличию ГЛЖ. Более того, эти показатели статистически достоверно повышают вероятность ремоделирования артерий почек малого диаметра (таблица 2). Оче-

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов первой и второй групп исследования

Клинико-лабораторные признаки	Первая группа (n=62)	Вторая группа (n=40)	p ₁	χ ²	p ₂	ОШ (95%ДИ)
Мужчины/женщины, n (%)	37(36,27)/25(24,51)	23(22,55)/17(16,67)	0,49	0,07	0,8	0,32 (0,1-0,85)
Длительность ХГН, лет	3,67±4,1	5,0±5,08	0,11	2,06	1,15	0,68 (0,17-1,32)
ГЛЖ, n (%)	15 (14,71)	2 (1,96)	0,009	7,42	0,006	1,02 (0,24-1,8)
САД, мм рт.ст.	131,85±17,56	119,65±22,2	0,003	11,2	0,0008	6,07 (1,74-12,6)
ДАД, мм рт.ст.	84,11±10,7	79,63±9,7	0,036	4,9	0,03	2,58 (0,5-7,43)
САД макс, мм рт.ст.	158,61±23,76	144,25±23,56	0,004	9,16	0,002	4,33 (0,96-7,81)
ДАД макс, мм рт.ст.	95,66±10,33	90,63±10,74	0,02	5,64	0,02	4,65 (0,02-8,2)
АГ, степень	1,73 [1; 3]	1,13 [1; 3]	0,004	8,46	0,004	1,09 (0,1-1,45)
АГ, стадии	1,85 [1; 3]	1,38 [1; 3]	0,028	4,81	0,03	0,98 (0,28-1,33)
СОЭ, мм/ч	27,15±20,03	20,35±15,8	0,07	3,45	0,06	0,71 (0,68-0,74)
Протеинурия разовой порции, г/л	2,57±2,51	2,67±6,23	0,91	0,01	0,91	0,31 (0,025-0,95)
Протеинурия суточной порции, г/л	3,52±4,45	4,19±7,43	0,93	0,01	0,93	0,28 (0,02-0,96)
Креатинин, мкмоль/л	117,92±52,65	98,94±36,62	0,23	4,3	0,07	0,62 (0,06-2,29)
Мочевина, ммоль/л	8,98±7,31	6,42±4,02	0,04	4,92	0,03	1,15 (0,28-1,89)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,73±44,9	94,8±30,6	0,14	2,11	0,15	0,77 (0,49-2,83)
Общий белок, г/л	60,68±11,17	62,52±12,9	0,21	1,64	0,2	0,78 (0,39-4,42)
Альбумин, г/л	36,6±11,2	35,62±8,9	0,84	0,04	0,84	1,66 (1,62-1,68)
Фибриноген, г/л	5,02±3,54	4,59±1,54	0,47	0,62	0,43	0,91 (0,88-1,11)
ХБП, ранги	2,15 [1; 5]	1,63 [1; 5]	0,04	4,35	0,04	1,03 (0,24-1,49)

Примечание: p₁ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность различий при сравнении показателей двух групп исследования, p₂ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность при проведении логистического регрессионного анализа. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

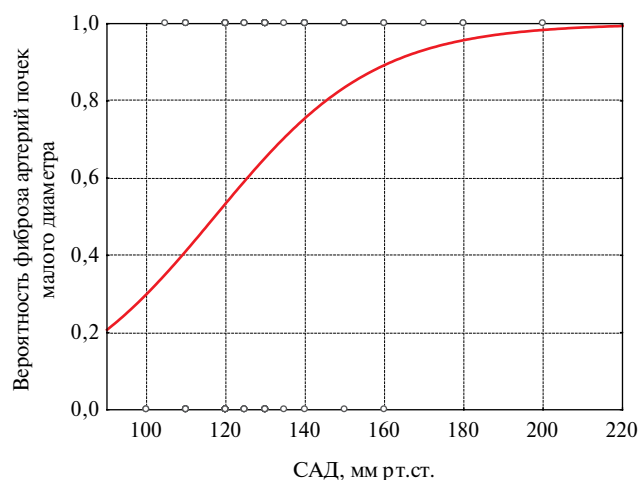


Рис. 1 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом уровня САД.

Примечание: $y = \exp[-5,79 + 0,049 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}] / (1 + \exp[-5,79 + 0,049 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}])$.

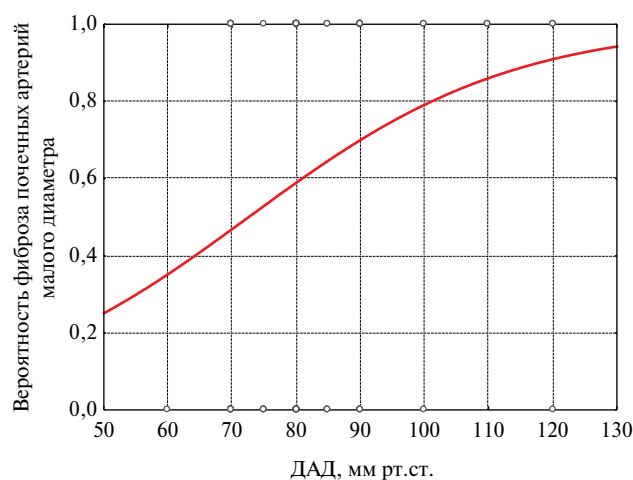


Рис. 2 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом уровня ДАД.

Примечание: $y = \exp[-3,525 + 0,049 \cdot \text{ДАД (мм рт.ст.)}] / (1 + \exp[-3,525 + 0,049 \cdot \text{ДАД (мм рт.ст.)}])$.

видно, что повышение гемодинамического воздействия на стенку сосуда (напряжение сдвига), вызывающего тканевое ремоделирование, является значимым биомаркером структурной перестройки артерий почек малого диаметра. На рисунках 1 и 2 представлены модели логистической регрессии риска ремоделирования малого артериального русла почек при увеличении САД и ДАД.

Среди всех изучаемых лабораторных показателей статистически значимым предиктором структурной перестройки сосудов малого диаметра является высокий уровень мочевины (таблица 2). Увеличение содержания в крови мочевины с 5 ммоль/л до 8 ммоль/л ассоциируется с повышенной вероятностью развития фиброзных изменений сосудистой стенки на 6,83%, а при достижении значения 15 ммоль/л на 20,7%.

Таблица 3

Сравнительный анализ морфологических показателей нефробиопсии пациентов исследуемых групп

Признаки ремоделирования ткани почек	Первая группа (n=62)	Вторая группа (n=40)	p ₁	χ ²	p ₂	ОШ (95%ДИ)
ТИК, абс. (%)	59(95,2)	24(60,0)	0,0001	23,55	<0,001	0,98 (0,24-1,32)
ТИФ, абс. (%)	56(90,3)	21(52,5)	0,0001	21,19	<0,001	1,06 (0,43-1,25)
ТИФ, ранги	1,48±0,88	0,74±0,9	0,0001	16,59	<0,001	1,12 (0,47-1,57)
ТИВ, абс. (%)	44(70,9)	16(40,0)	0,004	9,24	0,002	0,98 (0,75-1,2)
Ранги ТИВ	1,05±0,8	0,45±0,59	0,0001	15,19	<0,001	0,95 (0,14-1,13)
Фиброз интерстиция, %	24,19±20,5	9,89±19,8	0,0004	11,07	0,001	0,97 (0,23-1,05)

Примечание: p₁ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность различий при сравнении показателей двух групп исследования, p₂ — критерий Стьюдента, оценивающий достоверность при проведении логистического регрессионного анализа.

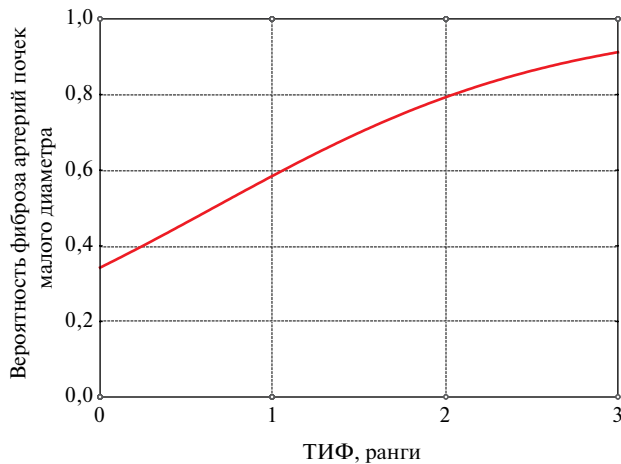


Рис. 3 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом выраженности ТИФ.

Примечание: $y = \exp[-0,65 + [0,996 \cdot \text{ТИФ (ранги)}]] / (1 + \exp[-0,65 + 0,996 \cdot \text{ТИФ (ранги)}])$.

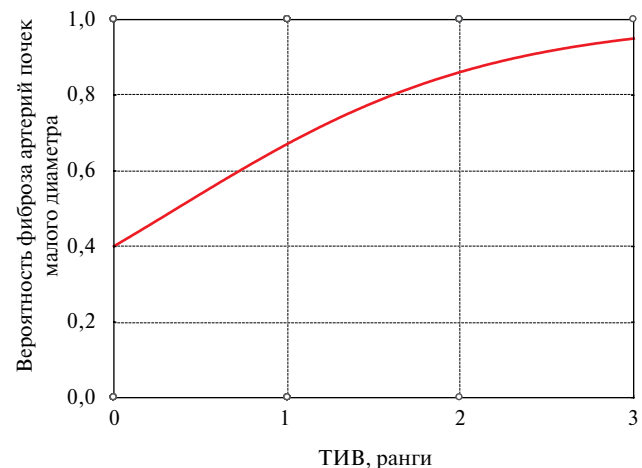


Рис. 4 График и уравнение логистической регрессии риска фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ с учетом выраженности ТИВ.

Примечание: $y = \exp[-0,4 + [1,115 \cdot \text{ТИВ (ранги)}]] / (1 + \exp[-0,4 + [1,115 \cdot \text{ТИВ (ранги)}])$.

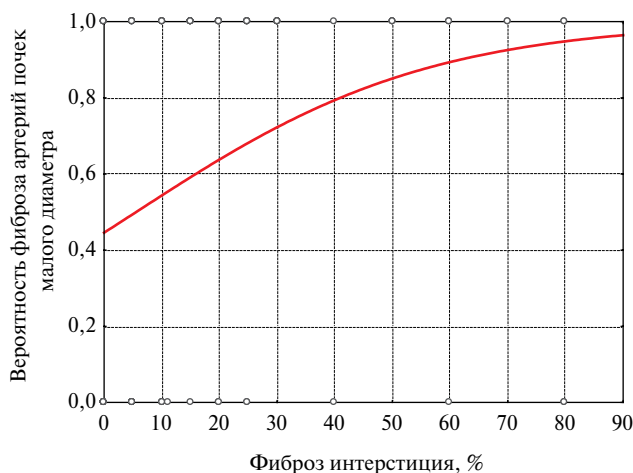


Рис. 5 График и уравнение логистической регрессии вероятности фиброза артерий почек малого диаметра с учетом процентного проявления интерстициального фиброза.

Примечание: $y = \exp[-0,22 + [0,04 \cdot \text{фиброз интерстиция (\%)}]] / (1 + \exp[-0,22 + [0,04 \cdot \text{фиброз интерстиция (\%)}])$.

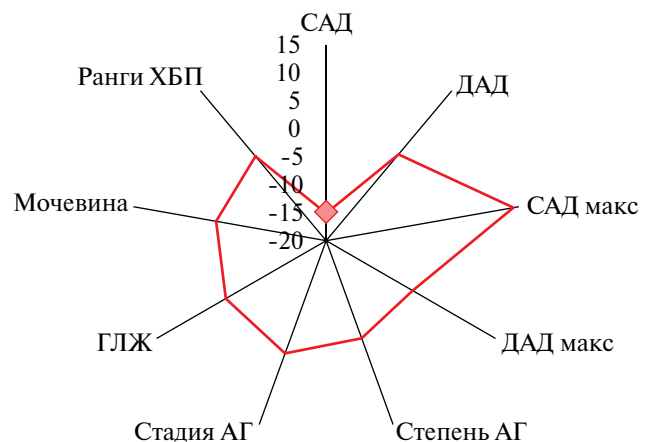


Рис. 6 Модель оценки силы связи влияния факторов риска на вероятность фибротических изменений почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

Примечание: показателем оси для каждого фактора является величина критерия Estimate (таблица 4).

Установлено, что стадия ХГН была выше у пациентов с фиброзной перестройкой артерий почек малого диаметра по сравнению с группой исследуемых без фиброза сосудистой стенки.

Для достижения поставленной цели исследования был выполнен статистический анализ результатов морфологического исследования нефробиоптатов пациентов выделенных групп (таблица 3).

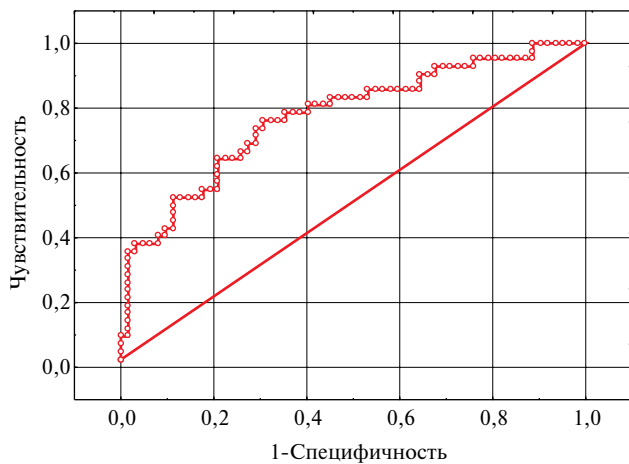


Рис. 7 График ROC-кривой, учитывающий силу взаимосвязи клинических и лабораторных факторов, оказывающих влияние на фиброз почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

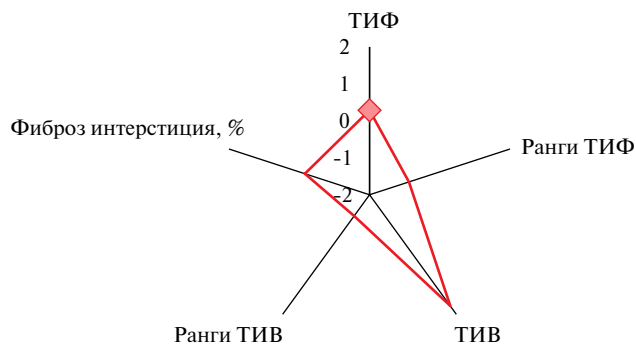


Рис. 8 Модель оценки силы связи влияния тубулоинтерстициальных изменений на вероятность фибротических изменений почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ. Примечание: показателем оси для каждого фактора является величина критерия Estimate (таблица 4).

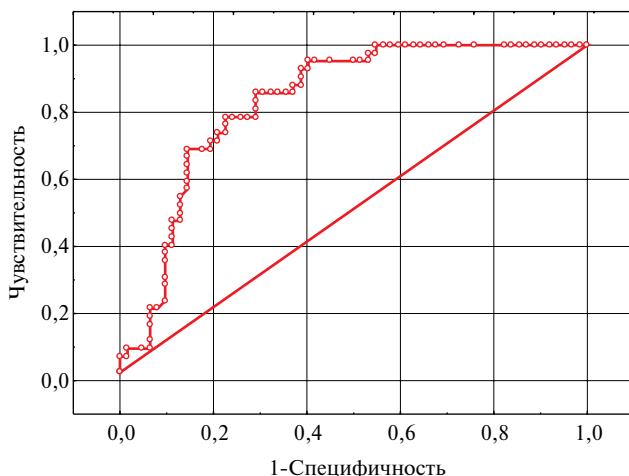


Рис. 9 График ROC-кривой, учитывающий силу взаимосвязи тубулоинтерстициальных изменений, оказывающих влияние на фиброз почечных артерий малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ.

Таблица 4

Показатели силы взаимосвязи влияния статистически значимых параметров на вероятность развития фиброза малых артерий русла почек

Фактор риска	Estimate
САД	-15,11
ДАД	0,15
САД макс	14,02
ДАД макс	-2,13
Стадия АГ	1,47
Степень АГ	-1,43
Наличие ГЛЖ	0,73
Ранги ХБП	-0,31
Мочевина	-0,02
ТИФ	0,285
Ранги ТИФ	-0,88
ТИВ	1,72
Ранги ТИВ	-1,29
Фиброз интерстиция, %	-0,16

Логистический анализ полученных данных позволил установить, что при наличии тубулоинтерстициального компонента (ТИК) риск развития фиброзных изменений почечных артерий малого диаметра составляет 71,4%, его отсутствие снижает данную вероятность до 11,1%, при наличии ТИВ — 72,58% и 42,5%, соответственно. Данный анализ продемонстрировал более высокий риск наличия фиброза артериальной стенки при выявлении ТИФ (73,1%) в 3,5 раза по сравнению с его отсутствием (20,83%).

Распределение пациентов по рангам ТИФ и ТИВ, в которых учитывалась выраженность проявлений фибротических и воспалительных изменений почечной ткани, позволило стратифицировать риск возникновения фиброзной модификации артерий почек малого диаметра (рисунки 3 и 4).

В результате логистического анализа установлено, что высокая распространенность ТИФ, выраженная в процентах, существенно повышает вероятность развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН (рисунок 5).

Выполнение многофакторного статистического анализа позволило сформировать модели, векторами которых выступали статистически достоверные показатели, полученные в ходе исследования. Векторные диаграммы (рисунки 6 и 8) наглядно демонстрируют силу взаимосвязи воздействия рассматриваемых в исследовании факторов на вероятность формирования фибротических изменений почечных артерий малого диаметра.

Для доказательства диагностической информативности используемых методов логистического анализа был выполнен ROC-анализ с помощью расчета значений чувствительности и специфичности.

Полученное значение AUC (Area under the curve) — 0,770 отмечает хорошую предсказательную способность многомерной регрессионной модели, при чувствительности метода — 80%, специфичности — 60% (рисунок 7).

Графическое отражение вероятности развития фибротического ремоделирования малого артериального русла почек с ТИК выделяет ТИВ, как параметр, отличающийся наибольшей величиной влияния.

С помощью ROC-анализа было зарегистрировано значение AUC — 0,830, что указывает на очень хорошую предсказательную способность многомерной регрессионной модели, при чувствительности метода — 98%, специфичности — 60% (рисунок 9).

Исходя из данных таблицы 4, можно отметить, что среди всех изучаемых показателей, наиболее значимым фактором, ассоциирующимся с наличием фиброза стенки артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН и АГ, является повышенный уровень уровня САД.

Обсуждение

Необходимость получения знаний о патогенетических основах развития структурной перестройки почечных артерий мелкого калибра при наличии АГ у пациентов с ХГН обладает высокой актуальностью. Ключевым звеном в системе кровообращения органов и тканей являются резистивные сосуды, адекватная деятельность которых обеспечивает достаточную перфузию и поддерживает эффективный гомеостаз. Согласно исследованиям, представленным в мировой литературе, наиболее значимое влияние на компенсаторно-приспособительные сдвиги в нормальном функционировании сосудистой стенки оказывают гемодинамические, аутоиммунные и механические факторы.

Некоторые исследования описывают закономерное развитие фибротического преобразования стенки сосудов вследствие механического воздействия пульсовой волны и дисбаланса в соотношении коллаген/эластин. Изменение гемодинамических условий способствует усилению жёсткости стенки и обуславливает повышение общего периферического сопротивления с последующим формированием порочного круга, тем самым, усугубляя проявления АГ за счёт сосудистого компонента [10]. В исследовании [11] авторы отображали, каким образом сложное взаимодействие между процессом старения и прогипертоническими факторами приводит к ускоренному ремоделированию сосудов, в основе которого лежит формирование фиброза и повышение артериальной жесткости. Молекулярные механизмы, посредством которых реализуются фибротические процессы, включают в себя повышенную экспрессию матричных металлопротеиназ, активацию передачи сигналов трансформирующего

фактора роста, галектина-3, а также провоспалительных и профибротических сигнальных путей, связанных с действием вазоактивных агентов (ангиотензин II, альдостерон, эндотелин-1). Авторы подчеркивают важную роль гемодинамического фактора в развитии фибротического сосудистого фенотипа.

Результаты проведенного исследования сопоставимы с общими представлениями о механизмах ремоделирования артериального русла при наличии АГ. Анализ клинико-лабораторных показателей позволил продемонстрировать наибольшую статистическую значимость в повышении вероятности развития фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с наиболее выраженными проявлениями АГ. Полученные результаты подтверждают первостепенную роль гемодинамического фактора в патологическом преобразовании сосудистой стенки и демонстрируют закономерность в формировании фиброза резистивных сосудов почек при АГ.

Известны исследования, посвященные определению взаимосвязи между величиной фильтрационной функции почек и ремоделированием сосудистого русла. Так, с помощью комплексного гистопатологического исследования было доказано влияние гемодинамического фактора в усилении фиброза кровеносных сосудов крупного и среднего калибра, а также обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем пульсового давления и системным сосудистым фиброзом. Параметрический анализ выявил, что сниженная фильтрационная почечная функция была независимым предиктором более высоких уровней фиброза стенки артерий [12]. Результаты проведенного исследования также продемонстрировали статистически значимое влияние усугубления почечной дисфункции (повышение уровня мочевины, стадии ХБП) на увеличение риска фиброза артерий почек малого диаметра при АГ и ХГН. Важно отметить, что снижение фильтрационной функции почек является отражением ремоделирования адаптивного и дезадаптивного характера тубулоинтерстиция, изменение которого происходит за счет потенцирующего влияния первичного этиологического фактора ХГН и повреждающего действия АГ.

В исследованиях мировой литературы последних лет особое внимание получил феномен сосудистого разрежения, который является важным патогенетическим аспектом в развитии хронического почечного повреждения, и часто его начальные проявления предшествуют манифестации хронического почечного повреждения [13]. Согласно сведениям ряда авторов, существенную роль в процессе формирования этого феномена играет интерстициальное воспаление и фиброзные изменения почечной паренхимы [14]. В одной из работ описано искусственное воссоздание условий обструктивной нефропатии, в которой в качестве эксперименталь-

ной модели использовались лабораторные крысы [15]. Длительное воспаление перитубулярной области способствовало снижению активности сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — основного фактора, способствующего сосудистой редификации, что доказало важность фибротического изменения тубулоинтерстиция как предшественника уменьшения плотности функционирующих почечных артерий малого калибра.

Важно отметить, что статистически достоверных данных относительно вклада клинических показателей активности ХГН (протеинурия) в риск развития фиброза артерий почек малого диаметра получено не было. Таким образом, первостепенными механизмами в ремоделировании малого сосудистого русла при АГ и ХГН являются гемодинамический фактор с развитием обратимых и необратимых органических повреждений, изменения тубулоинтерстиция, вероятнее всего нарушающие возможность адекватной перфузии почек за счет формирования локальной гипертензии. Подтверждением представленных суждений являются полученные статистически значимые данные о высокодостоверном влиянии ТИК на риск ремоделирования малого артериального русла.

Диагностика ремоделирования артерий почек малого диаметра при ХГН необходима с целью стратификации риска прогрессирования тубулоинтерстициальной структурной перестройки, поскольку нарушение адекватной перфузии, поврежденной аутоиммунным процессом ткани почек, усугубляет

течение основного патогенетического процесса, замыкая “порочный круг”. В ранее проведенных авторами исследованиях было показано, что ремоделирование артерий почек малого диаметра при ХГН повышает вероятность потенцирования тубулоинтерстициальных изменений [16].

Заключение

Анализ представленных результатов подчеркивает значимую роль в развитии фиброза артерий почек малого диаметра у пациентов с АГ и ХГН гемодинамического фактора, проявляющегося в персистирующем повышении уровня САД с вовлечением органов-мишеней в патологический процесс. Изменение системных гемодинамических условий является основным в формировании фибротического фенотипа почечных сосудов малого диаметра при АГ и первичном ХГН, в то время как прогрессирование основного патогенетического процесса ХГН не оказывает значимого влияния на структурную перестройку малого артериального русла почек. Продемонстрированные результаты имеют высокое прикладное значение в оптимизации контроля уровня АД при АГ и ХГН, а также служат научной основой для дальнейшего проведения исследований по изучению патогенетических особенностей ремоделирования малого артериального русла.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. In: Elsevier Inc., 9th ed. England, 2017:734-35. ISBN 978-0-7020-6601-6.
- Xie Y, Bowe B, Mccad A, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94 (3):567-81. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.
- Batyushin MM, Dmitrieva OV, Terentyev VP, Davydenko KS. Computational methods for predicting the risk of analgesic interstitial kidney damage. *Therapeutic archive.* 2008;80(6):62-5. (In Russ.) Батюшин М.М., Дмитриева О.В., Терентьев В.П., Давиденко К.С. Расчётные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив.* 2008;80(6):62-5.
- Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004251. doi:10.1136/bmjopen-2013-004251.
- Gómez de la Torre-del Carpio A, Bocanegra-Jesús A, Guinetti-Ortiz K, et al. Early mortality in patients with chronic kidney disease who started emergency haemodialysis in a Peruvian population: Incidence and risk factors. *Nefrologia.* 2018;38(4):347-58. doi:10.1016/j.nefro.2018.06.005.
- Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, et al. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrologia.* 2019;39(1):29-34. doi:10.1016/j.nefro.2019.01.007.
- Eirin A, Lerman LO. Darkness at the End of the Tunnel: Poststenotic Kidney Injury. *Physiology (Bethesda).* 2013;28(4):245-53. doi:10.1152/physiol.00010.2013.
- Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, et al. The Resistive Index Is a Marker of Renal Function, Pathology, Prognosis, and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Nephrol.* 2012;2012:139565. doi:10.1155/2012/139565.
- Chade AR, Williams ML, Engel J, et al. A translational model of chronic kidney disease in swine. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(2):364-73. doi:10.1152/ajprenal.00063.2018.
- Trisvetova EL. Vascular protection in arterial hypertension — step to reduce the risk of cardiovascular complications. *Medical news.* 2017;11:3-4. (In Russ.) Трисветова Е.Л. Защита сосудов при артериальной гипертензии — шаг к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. *Медицинские новости.* 2017;11:3-4.
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol.* 2016;32:659-68. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.070.
- Selvin E, Najjar SS, Cornish TC, et al. A comprehensive histopathological evaluation of vascular medial fibrosis: insights into the pathophysiology of arterial stiffening. *Atherosclerosis.* 2010;208:69-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.025.
- Ehling J, Babickova J, Gremse F, et al. Quantitative micro-computed tomography imaging of vascular dysfunction in progressive kidney diseases. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(2):520-32. doi:10.1681/ASN.2015020204.
- Bonventre JV. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Semin Nephrol.* 2012;32(5):452-62. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.07.008.
- Afsar B, Afsar RE, Dagal T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin Kidney J.* 2018;11(3):295-301. doi:10.1093/ckj/sfx133.
- Levitskaya ES, Batyushin MM, Chistyakov VA, et al. Remodeling of small-diameter kidney arteries in the prognosis of tubulointerstitial fibrosis progression in chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(3):62-8. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Чистяков В.А. и др. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(3):62-8. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-62-68.

ИНДАП®

индапамид

таблетка 2,5 мг

NEW*



специфическая
вазодилатация¹



субклиническое
диуретическое действие¹



метаболически
нейтральный¹



способствует уменьшению
гипертрофии левого
желудочка сердца¹



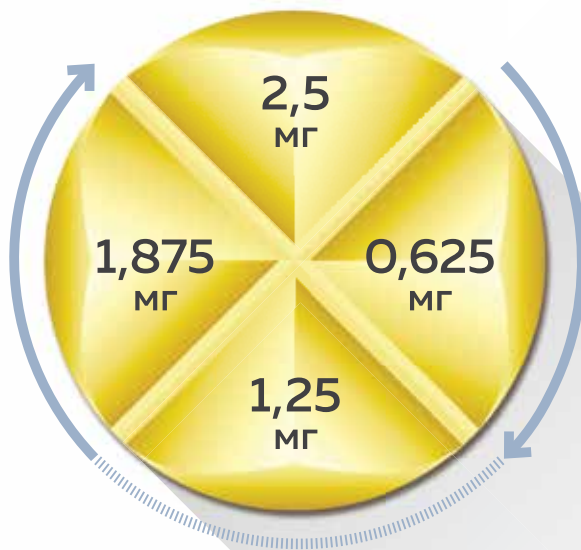
снижает риск
развития инсульта
и деменции²



однократный
прием¹



таблетка, делимая
на 4 равные части¹



ЛП-005712 от 09.08.2019

**Делимая таблетка для моно-
и комбинированной терапии АГ.
Возможность индивидуального
подбора дозы**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Индап®.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79-91.

* Новая форма выпуска препарата Индап® в России.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя
регистрационного удостоверения в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, 15, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 679-07-03, 8 (985) 993-04-15
E-mail: info@promedcs.ru; www.promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

реклама

Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфАрКТ миокарда)

Переверзева К. Г.¹, Якушин С. С.¹, Грачева А. И.¹, Лукьянов М. М.², Драпкина О. М.²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рязань; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Цель. Оценить качество диагностики и лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью регистрового исследования.

Материал и методы. В 2012-2013 гг. в исследование включен 481 пациент с ИМ в анамнезе, обратившийся в поликлинику по месту жительства. У 87,5% референсный визит был к терапевту или кардиологу, у 12,5% — к любому другому врачу поликлиники. Медиана возраста — 72 [62;78] года, доля мужчин составила 51,4% (n=247), медиана давности последнего перенесенного ИМ — 5 [2;9] лет до даты включения в регистр.

Результаты. 23,5% пациентов с перенесенным ИМ никогда ранее не обращались к кардиологу, 37,2% пациентов были на приеме у врача-кардиолога в течение предыдущих 12 мес. до включения. Частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования являлась недостаточной, вне зависимости от того, у какого врача наблюдался больной. У пациентов, наблюдающихся у кардиолога, частота применения ряда методов исследования (электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, проба с физической нагрузкой) была значимо выше. Лекарственная терапия по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была назначена на последнем визите к терапевту и/или кардиологу в 91,9% случаев. Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента составила 49,6%, сартанов — 25,6%, бета-адреноблокаторов — 57,7%, антагонистов кальциевых каналов — 21,7%, нитратов пролонгированного действия — 20,0%, статинов — 45,1% антиагрегантов — 67,3%. У пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, частота

назначения основных групп препаратов статистически значимо не отличалась, за исключением статинов: пациентам, консультированным кардиологом, они были назначены в 50,0% случаев, тем, кого не консультировали — в 23,9% (p<0,0001).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на амбулаторно-поликлиническом этапе качество ведения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выше у кардиологов, чем у терапевтов. Однако в целом пациентам с данной патологией инструментально-лабораторное обследование и медикаментозное лечение в должном объеме не проводятся, вне зависимости от того, у какого врача (терапевта или кардиолога) они наблюдаются.

Ключевые слова: амбулаторно-поликлинический регистр, РЕГАТА, инфаркт миокарда, постинфарктный период, ведение терапевтом и кардиологом.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/03-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 16/04-2020



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Грачева А. И., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфАрКТ миокарда). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2525. doi:10.15829/1728-8800-2020-2525

Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register

Pereverzeva K. G.¹, Yakushin S. S.¹, Gracheva A. I.¹, Lukyanov M. M.², Drapkina O. M.²

¹I. P. Pavlov Ryzan State Medical University. Ryzan; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the quality of diagnostics and treatment of outpatients with a history of myocardial infarction (MI) according to REGATA register.

Material and methods. In 2012-2013, 481 patients with a MI history who sought help in ambulatory care clinic were included in the study. In 87,5% of cases, the reference visit was to a physician or cardiologist, in

12,5% — to other specialist. The median age was 72 [62; 78] years (men — 51,4% (n=247)). The median time of previous MI was 5 [2; 9] years before the inclusion date.

Results. A total of 23,5% of patients with previous MI had never visited a cardiologist before, 37% of patients visited a cardiologist in the last 12 months before being included in the registry. The use of diagnostic

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (920) 994-55-58

e-mail: pereverzevakg@gmail.com

[Переверзева К. Г.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Грачева А. И. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-7605-0683, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

tests was insufficient, regardless of specialty of a doctor managing a patient. In patients managed by a cardiologist, electrocardiography, 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, exercise tolerance test were much more often used. Cardiovascular agents were prescribed at the last visit to a physician and/or cardiologist in 91,9% of cases. Angiotensin converting enzyme inhibitors were used in 49,6% of patients, sartan medicines — 25,6%, beta-blockers — 57,7%, calcium channel antagonists — 21,7%, long-acting nitrates — 20,0%, statins — 45,1 %, antiplatelet agents — 67,3%. In patients who visited/not visited a cardiologist, the frequency of prescribing cardiovascular agents did not significantly differ, except for statins (50,0% vs 23,9%, respectively ($p < 0,0001$)).

Conclusion. The results obtained indicate that quality of managing outpatients after MI is higher by cardiologists than by physicians. However, the use of diagnostic tests and cardiovascular agents is insufficient, regardless of specialty of a doctor managing a patient.

Key words: outpatient register, REGATA, myocardial infarction, post-myocardial infarction period.

Relationships and Activities: none.

Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Gracheva A. I. ORCID: 0000-0002-7605-0683, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: pereverzevakg@gmail.com

Received: 26/03-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 16/04-2020

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Gracheva A. I., Lukyanov M. M., Drapkina O. M. Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2525. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2525.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПФН — проба с физической нагрузкой, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, РЕГАТА — РЕГистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Введение

В последние годы в России наблюдается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уменьшение их вклада в общий показатель смертности [1, 2]. Тем не менее, в 2018г в России от болезней системы кровообращения скончалось 856127 человек, из них 453306 от ишемической болезни сердца (ИБС) в целом и 56904 человек от инфаркта миокарда (ИМ), в частности [3]. Данная форма ИБС характеризуется высокой летальностью в остром периоде заболевания в случае развития первичного ИМ и еще более высокими показателями летальности при повторном ИМ [4]. Более того, значительная часть пациентов благоприятно переживают острый период ИМ за счет внедрения высокотехнологичных методов лечения, что обуславливает в дальнейшем рост числа пациентов со стабильными формами ИБС, с развивающимися с течением времени повторными ИМ, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями ритма, в т.ч. фибрилляцией предсердий (ФП) [5]. Эти пациенты вносят значительный вклад в показатели смертности от ССЗ.

Таким образом, становится весьма актуальной проблема адекватного ведения пациентов с ИМ в постинфарктном периоде. При этом следует учитывать, что по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России), которые приводит в своей работе Титова Е. Я. [5], Россия находится в условиях кадрового дефицита, в ней не хватает 148,2 тыс. врачей, а большая нагрузка по ведению таких пациентов, особенно в сельской местности, ложится не на врача кардиолога, а на врача терапевта. Поэтому задача современной науки — помочь терапевту в принятии обо-

снованного клинического решения, что возможно только при анализе уже существующей реальной клинической практики, а также на основании изучения отдаленного прогноза в этой группе пациентов при использовании самых доступных методов изучения, которыми являются медицинские регистры [6].

В настоящей статье приводятся данные, касающиеся качества диагностики и лечения в поликлинической практике пациентов с ИМ в анамнезе.

Цель: изучить структуру сопутствующей патологии, оценить качество диагностики и лечения пациентов с ИМ в анамнезе в реальной амбулаторно-поликлинической практике с помощью регистрового исследования.

Материал и методы

В регистр РЕГАТА (РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркт миокарда) был включен 481 пациент, обратившийся к любому врачу поликлиники по месту жительства (две городские и одна сельская) в марте-мае, сентябре-ноябре 2012г и в январе-феврале 2013г, с наличием в амбулаторной карте записи о перенесенном ранее ИМ. Датой включения в регистр считали день данного референсного обращения в поликлинику за вышеуказанный период. Критерием исключения в представленном исследовании являлось отсутствие постоянного проживания в г. Рязани или Рязанской области. Все данные о пациентах были получены из записей в амбулаторных картах, а также из всех медицинских документов, вложенных в них. Диагноз перенесенного ИМ считался правомочным на основании соответствующей записи в амбулаторной карте, вне зависимости от его давности и объема дополнительной информации. Сведения о назначенной лекарственной терапии регистрировались на основании записей в амбулаторных картах пациентов, оставленных в ходе последних визитов к врачу-терапевту и/или кардио-

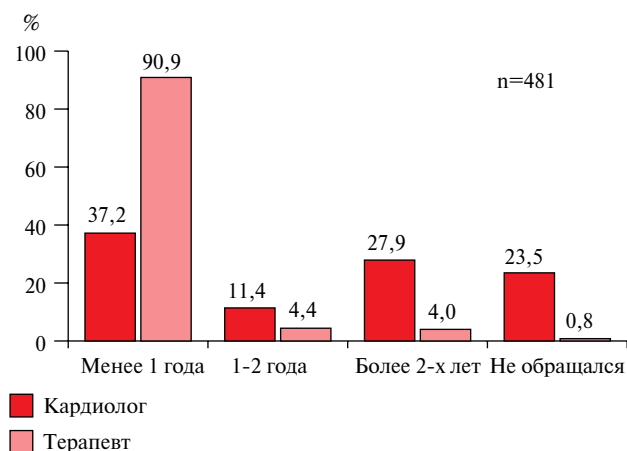


Рис. 1 Доля лиц с перенесенным ИМ, не обращавшихся и обращавшихся к терапевту, кардиологу на различные сроки до включения в регистр.

логу. Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной и непараметрической статистики, статистически значимыми различиями считались различия при $p < 0,05$. Медиана возраста всех пациентов составила 72 [62;78] года, мужчин было 51,4% ($n=247$). При этом возраст мужчин был статистически значимо меньшим, по сравнению с возрастом женщин: медиана возраста мужчин составила 65 [58; 74] лет, а женщин 76 [70;81] лет ($p < 0,0001$). 21,8% ($n=105$) пациентов перенесли повторный ИМ, при этом число повторно перенесенных ИМ варьировало от двух (70,4%) до 7 (1,0%). Сведения о давности перенесенного ИМ имелись в амбулаторных картах 76,5% ($n=368$) пациентов, среди которых медиана давности последнего перенесенного ИМ составила 5 [2;9] лет до даты включения в регистр. 87,5% ($n=421$) пациентов приходили на референсный визит к терапевту или кардиологу и 12,5% ($n=60$) пациентов приходили на референсный визит к любому другому врачу поликлиники. Все 481 пациент по данным амбулаторной карты обращались за весь период ее ведения к терапевту и/или кардиологу.

Результаты

Давность последнего обращения пациентов с ИМ в анамнезе к врачу терапевту и кардиологу до включения в регистр представлена на рисунке 1. Обращает на себя внимание тот факт, что 23,5% пациентов с перенесенным ранее ИМ по данным амбулаторной карты никогда не обращались к кардиологу и только 37,2% пациентов были на приеме у врача-кардиолога в течение предыдущих 12 мес. до включения, и это несмотря на то, что значительное число включенных в исследование пациентов имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, профиль которой представлен на рисунке 2, а также стенокардию III и IV функциональных классов (ФК), встречавшуюся в 70,8% и в 0,4% случаев, соответственно. Более того, 93,8% ($n=451$) больных имели сочетание ИМ с артериальной гипертензией (АГ) и ХСН, а 22,7% ($n=109$) — с АГ, ХСН и ФП.

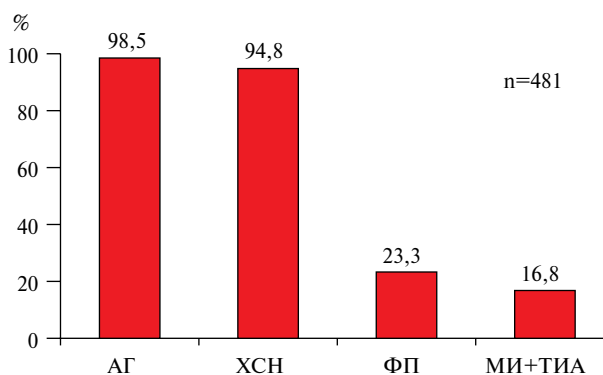


Рис. 2 Профиль сочетанной сердечно-сосудистой патологии у больных, перенесших ИМ.

Примечание: МИ — мозговой инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Давность перенесенного ИМ у пациентов, никогда не обращавшихся к кардиологу поликлиники, составила 7 [3;12] лет до включения, у пациентов, обращавшихся к кардиологу более чем 2 года назад (от момента включения), — 7 [4;11] лет до включения, у пациентов, обращавшихся к кардиологу в срок 12-24 мес. до включения — 6 [3;5;9] лет и у пациентов, обращавшихся к кардиологу в течение 12 мес. до индексного визита — 3 [1;6] года.

При более подробном анализе группы пациентов, не обращавшихся к врачу кардиологу за весь период ведения амбулаторной карты, было выявлено, что по сравнению с пациентами, обращавшимися к врачу кардиологу хотя бы однократно, они значимо реже имели стенокардию III ФК — в 57,5% ($n=65$) и 72,8% ($n=268$), соответственно ($p=0,002$), а также ХСН — в 91,2% ($n=103$) и 96,0% ($n=353$), соответственно ($p=0,0003$). Пациенты, обращавшиеся к кардиологу хотя бы однократно, значимо чаще предъявляли жалобы: на боли ангинозного характера — в 86,7% ($n=319$) и 69,0% ($n=78$) случаев, соответственно ($p < 0,0001$); ощущения сердцебиения — в 38,6% ($n=142$) и 23,0% ($n=26$) ($p=0,002$); одышку при физической нагрузке — в 69,3% ($n=255$) и 55,8% ($n=63$) ($p=0,005$).

За весь период наблюдения, предшествовавший референсному визиту в поликлинику, у 86,5% ($n=416$) пациентов хотя бы однократно контролировали уровень общего холестерина (ХС), у 14,8% ($n=71$) — ХС липопротеинов низкой плотности, у 15,6% ($n=75$) — ХС липопротеинов высокой плотности, у 25,4% ($n=122$) — триглицеридов. В течение 12 мес. до включения в регистр уровень глюкозы крови определяли у 64,9% ($n=312$) пациентов, билирубина — у 99,8% ($n=480$), аспаратаминотрансферазы — у 53,8% ($n=259$), аланинаминотрансферазы — у 54,1% ($n=260$), креатинина — у 53,4% ($n=257$), гемоглобина — у 80,7% ($n=388$), тирео-

Таблица 1

Частота назначения по поводу ССЗ основных групп лекарственных препаратов у больных, перенесших ИМ

Параметр	Обращавшиеся к кардиологу (n=368)	Не обращавшиеся к кардиологу (n=113)	p
Терапия назначена, % (n)	89,9 (331)	87,1 (99)	p=0,48
Аспирин, % (n)	65,8 (242)	58,4 (66)	p=0,15
Клопидогрел*, % (n)	3,3 (12)	3,5 (4)	p=0,68
Статины, % (n)	50,0 (184)	23,9 (27)	p<0,0001
ИАПФ/сартаны, % (n)	73,9 (272)	70,8 (80)	p=0,45
БАБ, % (n)	57,1 (210)	53,1 (60)	p=0,45
ААР**, % (n)	10,1 (37)	13,3 (15)	p=0,34
АКК, % (n)	21,2 (78)	19,5 (22)	p=0,69
НПД, % (n)	20,7 (76)	17,7 (20)	p=0,49

Примечание: ААР — антагонисты альдостероновых рецепторов, АКК — антагонисты кальциевых каналов, НПД — нитраты пролонгированного действия, * — в виде монотерапии; ** — вне зависимости от фракции выброса левого желудочка.

тропного гормона — у 54,1% (n=33) больных. Значение международного нормализованного отношения у больных с ФП не определялось. В течение года до включения у 63,0% (n=303) пациентов выполнялась электрокардиография (ЭКГ), за весь период ведения амбулаторной карты у 0,6% (n=3) пациентов проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), у 16,1% (n=77) — суточное мониторирование ЭКГ, у 56,3% (n=271) — эхокардиография (ЭхоКГ), у 5,0 (n=24) — проба с физической нагрузкой (ПФН). Ультразвуковое исследование сосудов дуги аорты было выполнено у 9,6% (n=46) пациентов, тест шестиминутной ходьбы при наличии ХСН — у 0,7% (n=3). Коронароангиография проводилась 8,9% (n=43) пациентов, стентирование коронарных артерий — 4,6% (n=22), коронарное шунтирование — 2,5% (n=12).

При этом среди пациентов, обращавшихся к кардиологу и не обращавшихся к нему, частота определения показателей липидного спектра, уровней глюкозы, гемоглобина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, международного нормализованного отношения у больных с ФП, уровня тиреотропного гормона статистически значимо не отличалась.

В то же время, пациентам, обращавшимся к кардиологу один или более раз за период ведения амбулаторной карты, по сравнению с не обращавшимися к кардиологу, статистически значимо чаще выполнялись следующие методы исследования: ЭКГ — в 66,0% (n=243) и 53,1% (n=60), соответственно (p=0,013); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) — в 18,2% (n=67) и 8,8% (n=10), соответственно (p=0,018); ЭхоКГ — в 48,5% (n=227) и 38,9% (n=44), соответственно (p<0,0001) и ПФН — в 6,5% (n=24) и 0%, соответственно (p=0,001).

Лекарственная терапия на последнем визите к терапевту и/или кардиологу была назначена 91,9%

(n=430) пациентов. Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) составила 49,6% (n=232), сартанов — 25,6% (n=120), бета-адреноблокаторов (БАБ) — 57,7% (n=211), антагонистов кальциевых каналов — 21,7% (n=100), нитратов пролонгированного действия — 20,0% (n=96), статинов — 45,1% (n=211) антиагрегантов — 67,3% (n=324). Давность перенесенного ИМ и/или чрескожного коронарного вмешательства <12 мес. до референсного визита зафиксирована у 62 (12,9%) пациентов. При этом двойная антиагрегантная терапия была назначена в 27,4% случаев (у 17 из 62 пациентов). Антагонисты альдостероновых рецепторов были назначены лишь двум пациентам из четырех, у которых имелись данные ЭхоКГ, а фракция выброса левого желудочка была <40%, антикоагулянты при сочетании ИМ в анамнезе и ФП были назначены только в 0,9% случаев (p<0,001).

Частота назначения основных групп препаратов пациентам, посещавшим и не посещавшим кардиолога, представлена в таблице 1, из которой видно, что значимые различия выявлены только для статинов, которые кардиологами назначались чаще. При этом у пациентов, обращавшихся к кардиологу, по сравнению с консультировавшимися у терапевта, процент выполненных от суммарного числа должных назначений лекарственной терапии с доказанным благоприятным действием на прогноз (статины, БАБ, антиагреганты, ИАПФ/блокаторы рецепторов к ангиотензину II) был значимо выше — 62,5% (920 из 1472 показаний) и 48,0% (217 из 452 показаний), p<0,0001.

При этом медианы уровней систолического и диастолического АД у пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, как и процент достижения целевых значений АД статистически значимо не отличались. Медиана систолического АД для

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп пациентов с различными сроками обращения в поликлинику до референсного визита (включение в регистр)

Параметр, %	1 (n=179) Пациенты, пришедшие на визит в срок 12 мес. включения, n=179	2 (n=55) Пациенты, пришедшие на визит в срок 12-24 мес. включения, n=55	3 (n=134) Пациенты, пришедшие на визит в срок >24 мес. включения, n=134	4 (n=113) Пациенты, не пришедшие на визит к кардиологу	p 1-2	p 1-3	p 1-4
Мужчины	60,9%	65,5%	46,2%	34,5%	нд	0,01	<0,0001
Ангинозные боли	95,5%	74,5%	79,9%	69,0%	<0,01	<0,01	<0,01
Стенокардия III ФК	76,5%	67,3%	79,9%	57,5%	нд	нд	0,04
Жалобы на одышку при физической нагрузке	78,2%	58,2%	61,9%	55,8%	<0,01	<0,01	<0,01
Жалобы на сердцебиение	43,6%	40,0%	31,3%	23,0%	нд	0,03	<0,01
ХСН	98,3%	94,5%	93,3%	91,2%	нд	нд	<0,01
ФП	16,2%	29,1%	26,1%	28,3%	0,03	0,03	0,04
ЭКГ	85,54%	60,0%	42,5%	53,1%	<0,01	<0,01	<0,01
ХМ-ЭКГ	29,1%	9,1%	7,5%	8,8%	0,003	<0,001	0,0002
ЭхоКГ	72,6%	42,5%	47,0%	39,0%	<0,01	<0,001	<0,01
ПФН	5,0%	3,3%	0,7%	0%	нд	0,03	0,02
Коронароангиография	18,4%	5,5%	3,0%	2,7%	0,02	<0,01	<0,01
Лекарственная терапия по поводу ССЗ	91,6%	85,5%	89,6%	87,6%	<0,01	нд	нд
Статины	68,4%	45,5%	32,1%	23,9%	0,01	<0,01	<0,01

Примечание: нд — недостоверно.

пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, составила 140 [130;160] мм рт.ст., диастолического АД — 80 [80;90] мм рт.ст., а процент достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. [7] — 25,9% и 29,8%, соответственно (p=0,41). Медиана частоты сердечных сокращений (ЧСС) по данным ЭКГ среди посещавших и не посещавших кардиолога не отличалась и составила 74 [65;80] и 74,5 [65;85] уд./мин (p=0,47). Процент достижения ЧСС 50-60 уд./мин по данным ЭКГ — 8,1% и 4,1%, соответственно (p=0,21).

В ходе исследования отдельному анализу подверглись не только данные пациентов, никогда не обращавшихся к кардиологу, но также и тех, кто был на приеме у врача-кардиолога в течение 12 мес. до включения. Медиана возраста пациентов, обращавшихся к кардиологу в течение 12 мес. до момента включения, составила 63 [57;72] года, они были статистически значимо моложе пациентов всех остальных групп (p<0,05). Все статистически значимые различия между пациентами, пришедшими на визит в течение 12 мес. до включения, и пациентами, пришедшими в срок 12-24 мес., >24 мес. до момента включения, и никогда не приходившими на визит к кардиологу, представлены в таблице 2. Статистически значимых различий в частоте назначения ИАПФ/сартанов, БАБ и антиагрегантов во всех анализируемых группах получено не было.

Обсуждение

Результаты, полученные в рамках регистра РЕГАТА, во многом совпадают с данными других регистровых исследований [8-10] и на их основании можно выявить ряд недостатков ведения больных, перенесших ранее ИМ. Так, среди пациентов, перенесших ИМ, каждый четвертый пациент ни разу не был на приеме у кардиолога. Частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования у больных ИМ в анамнезе являлась недостаточной, вне зависимости от того, у какого врача (терапевта или кардиолога) наблюдался больной. При этом значимой разницы частоты использования лабораторных методов обследования между наблюдающимися у кардиолога или терапевта не выявлено. Что касается частоты использования инструментальных методов обследования, то у пациентов, наблюдающихся у кардиолога, частота применения отдельных методов исследования (ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, ПФН) была статистически значимо выше. Более того, частота использования инструментальных методов обследования статистически значимо отличалась и внутри группы пациентов, обращавшихся к кардиологу в разные сроки до включения, являясь при этом явно недостаточной, особенно с учетом того, что пациенты, обращавшиеся к кардиологу, статистически значимо чаще предъявляли жалобы на ангинозные боли, сердцебиение и одышку при физической нагрузке.

Кроме того, чем ближе к моменту включения был визит пациента к кардиологу, тем больше был процент больных с такими жалобами.

При этом пациентам с данной симптоматикой значимо чаще назначались только препараты из группы статинов. Процент назначения ИАПФ/сартанов был высоким, и составил >70,0%. В целом частота назначения всех групп лекарственных препаратов была невысокой, что также можно считать недостатком оказания медицинской помощи в этой группе пациентов. Процент достижения целевых показателей АД и ЧСС среди пациентов, перенесших ИМ, также был невысок, а между собой эти значения в группах пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, значимо не различались. Различия по медиане ЧСС, хотя и статистически значимые, не имели существенного клинического значения ввиду того, что они далеки от целевых значений.

Таким образом, то, как наблюдаются, обследуются и лечатся в поликлинике по месту жительства пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, в большинстве случаев не соответствует существующим в настоящее время методическим рекомендациям, опубликованным под редакцией Бойцова С.А., Чучалина А.Г. “Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития” [11], а также Приказу Минздрава России от 29.03.2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми” [12], пришедшему на смену действующему на момент включения больных в регистр РЕГАТА Приказу Минздрава России от 21.12.2012г № 1344н “Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения”

[13]. Но поскольку анализируемые данные относятся к 2012–2013гг, они могут не в полной мере отражать ситуацию, сложившуюся с наблюдением постинфарктных больных в настоящее время. Поэтому с целью оценки качества назначаемой лекарственной терапии, в т.ч. пациентам с ИМ, было проведено исследование “Оценка динамики назначения медикаментозной терапии у больных ССЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе”, результаты которого будут опубликованы в последующих работах авторов представленного исследования.

Важным резервом повышения качества ведения на амбулаторно-поликлиническом этапе больных, перенесших ранее ИМ, является осуществление диспансерного наблюдения кардиологами, терапевтами в соответствии с установленным порядком, а также повышение частоты назначения необходимых лекарственных средств, включенных в схему комплексного медикаментозного лечения.

Заключение

Результаты, полученные в рамках регистра РЕГАТА, свидетельствуют о том, что на амбулаторно-поликлиническом этапе качество ведения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выше у кардиологов, чем у терапевтов. Однако в целом пациентам с этой патологией инструментально-лабораторное обследование и медикаментозное лечение в должном объеме не проводятся, вне зависимости от того, у какого врача (терапевта или кардиолога) они наблюдаются.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006-2016. The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health 2018;21(4):4-12. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. Профилактическая медицина. 2018;21(4):4-12. doi:10.17116/profmed20182144.
2. Danilov AV, Kobzar II, Nagibin OA, et al. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014-2018. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49. (In Russ.) Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А. и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в рязанской области: 2014-2018 гг. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439-49. doi:10.23888/HMJ201973439-449.
3. Demographic Yearbook of Russia. 2019: Stat.sat. Rosstat. M., 2019. 252 p. (In Russ.) Демографический ежегодник России. 2019: Стат.сб. Росстат. М., 2019. 252 с. ISBN 978-5-89476-479-5.
4. Gafarov VV, Gafarova AV. World health organization program “acute myocardial infarction register” as audit health assessment Vestnik NSUEM. 2015;(4):200-22. (In Russ.) Гафаров В.В., Гафарова А.В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения “Регистр острого инфаркта миокарда” как аудит оценки здоровья населения. Вестник НГУЭУ 2015;(4):200-22.
5. Titova EYa. Personnel policy in healthcare: risks and solutions Health Risk Analysis 2017;(1):125-31. (In Russ.) Титова Е.Я. Кадровая политика в здравоохранении: риски и пути решения. Анализ риска здоровью. 2017;(1):125-31. doi:10.21668/health.risk/2017114.
6. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: Their principles, rules, and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
7. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH)

- and of the European society of Cardiology (ESC) Russ J Cardiol. 2014;(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;(1):7-94. doi:10.15829/1560-4071-2014-1-7-94.
8. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):366-77. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
9. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Efimova EV, Tukish OV. Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation. CardioSomat. 2015;6(3):22-6. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации. КардиоСоматика. 2015;6(3):22-6.
10. Pereverzeva KG, Vorobev AN, Nikulina NN, et al. Features of examination of patients with coronary heart disease in outpatient practice according to observation in a registry study Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014;22(1):90-6. (In Russ.) Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н. и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрационного наблюдения. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014;22(1):90-6. doi:10.17816/PAVLOVJ221.
11. Guidelines for dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients with a high risk of their development. (SA Boytsov, AG Chuchalin, eds). Moscow, 2014. 112 p. <http://diaregistry.ru/assets/files/documents/Dispansernoe-nablyudenie-bolnih-hronicheskimi-NIZ-2014.pdf> (17 mar 2020) (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с. Интернет-ресурс: <http://diaregistry.ru/assets/files/documents/Dispansernoe-nablyudenie-bolnih-hronicheskimi-NIZ-2014.pdf> (17 mar 2020). ISBN 978-5-9905774-0-4.
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 29, 2019 No. 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring for adults". <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1271073/> (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.03.2019г №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1271073/>
13. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 21, 2012 N 1344n "On approval of the Procedure for the Dispensary Monitoring" <http://base.garant.ru/70321224/> (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012г № 1344н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения". Электронный ресурс. Режим доступа: <http://base.garant.ru/70321224/>

Ассоциация курительного статуса и интенсивности курения с общим и абдоминальным ожирением в выборке мужчин среднего возраста

Александров А. А., Розанов В. Б., Дадаева В. А., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить ассоциацию курительного статуса и интенсивности курения с общим и абдоминальным ожирением (ОЖ) в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы. Данное исследование является частью 32-летнего проспективного когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). В исследование включен 301 (30,0%) представитель исходной популяционной выборки в возрасте 41-44 лет. Анализировались возраст, антропометрические параметры, взаимосвязь статуса и интенсивности курения с общим (избыточная масса тела (МТ)/ОЖ) и абдоминальным ОЖ.

Результаты. Избыточная МТ/ОЖ встречались чаще у бывших курильщиков (78,1%) по сравнению с некурящими (58,7%; $p < 0,01$). Абдоминальное ОЖ, оцененное по окружности талии (ОТ), выявлялось чаще у бывших (57,5%) и текущих курильщиков (50,7%), а абдоминальное ОЖ, оцененное по отношению ОТ/ОБ, — чаще у текущих курильщиков по сравнению с некурящими (37,0%; $p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$, соответственно). Установлена прямая линейная зависимость между интенсивностью текущего курения и показателями абдоминального ОЖ по ОТ/ОБ ($R_{\text{для тренда}} = 0,004$) и прямая линейная зависимость между интенсивностью курения в прошлом и показателями как общего ОЖ по индексу МТ ($R_{\text{для тренда}} = 0,001$), так и абдоминального ОЖ по ОТ/ОБ ($R_{\text{для тренда}} = 0,004$). Вероятность развития абдоминального ОЖ у текущих курильщиков с ОТ $\geq 94,0$ см была в 1,8 раза выше, а с ОТ/ОБ $\geq 0,9$ — в 2 раза выше, чем у некурящих, но ниже по сравнению с бывшими курильщиками. Вероятность появления избыточной МТ/ОЖ у бывших курильщиков в 2,5 раза выше, а абдоминального ОЖ в 2,3 раза выше по сравнению с неку-

рящими. 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний у некурящих мужчин и бывших курильщиков был ниже, чем у текущих курильщиков (0,8% и 0,9% vs 1,8%; $p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно).

Заключение. Высокая интенсивность курения у текущих курильщиков ассоциируется с более высокой вероятностью развития абдоминального ОЖ, а у бывших курильщиков — с более высокой вероятностью развития общего и абдоминального ОЖ. Бывшие курильщики по сравнению с текущими курильщиками подвержены более низкому риску развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний. Мероприятия по прекращению курения должны быть направлены на минимизацию увеличения веса после отказа курения в сочетании с программами борьбы против табакокурения.

Ключевые слова: мужчины, курение, статус курения, интенсивность курения, ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/01-2020

Рецензия получена 29/01-2020

Принята к публикации 25/03-2020



Для цитирования: Александров А. А., Розанов В. Б., Дадаева В. А., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М. Ассоциация курительного статуса и интенсивности курения с общим и абдоминальным ожирением в выборке мужчин среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2446. doi:10.15829/1728-8800-2020-2446.

Association of smoking status and smoking intensity with general and abdominal obesity in a sample of middle-aged men

Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Dadaeva V. A., Kotova M. B., Ivanova E. I., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the association of smoking status and smoking intensity with general and abdominal obesity in a sample of middle-aged men.

Material and methods. This study was conducted as a part of the 32-year prospective cohort observation of males from childhood (11-12 years of age). The study included 301 (30,0%) representatives of the initial population sample aged 41-44 years. Age, anthropometric parameters,

relationship of smoking status and smoking intensity with general (overweight/obesity) and abdominal obesity were analyzed.

Results. Overweight/obesity were more common in former smokers (78,1%) compared with non-smokers (58,7%; $p < 0,01$). Abdominal obesity, estimated by the waist circumference (WC), was detected more often among former (57,5%) and current smokers (50,7%), and abdominal obe-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.dadaeva@mail.ru

Тел.: +7 (925) 011-43-76

[Александров А. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0001-9460-5948, Розанов В. Б. — д.м.н., в.н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ORCID: 0000-0002-7090-7906, Дадаева В. А.* — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0348-4480, Котова М. Б. — к.психол.н., в.н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ORCID: 0000-0002-6370-9426, Иванова Е. И. — н.с. лаборатории профилактики хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков, ORCID: 0000-0002-1282-6366, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

sity, estimated by the waist-to-hip ratio, was more common among current smokers, compared with non-smokers (37,0%; $p < 0,01$, $p < 0,05$ and $p < 0,05$, respectively). A direct linear relationship was found between the intensity of current smoking and indicators of abdominal obesity in terms of waist-to-hip ratio (P for trend = 0,004) and a direct linear relationship between intensity of former smoking and general obesity estimated by BMI (P for trend = 0,001), and abdominal obesity estimated by waist-to-hip ratio (P for trend = 0,004). The probability of developing abdominal obesity in current smokers with WC $\geq 94,0$ cm and with waist-to-hip ratio $\geq 0,9$ was 1,8 and 2 times higher, respectively, than in non-smokers, but lower compared to former smokers. The risk of overweight/obesity and abdominal obesity in former smokers was 2,5 and 2,3 times higher, respectively, than in non-smokers. The 10-year risk of fatal CVD in non-smokers and former smokers was lower than in current smokers (0,8% and 0,9% vs 1,8%; $p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively).

Conclusion. High intensity of smoking among current smokers is associated with a higher probability of developing abdominal obesity, and in former smokers — with a higher probability of developing general and abdominal obesity. Former smokers, compared to current smokers, are at a lower risk of developing fatal cardiovascular diseases. Smoking cessation activities should be aimed at minimizing weight gain after quitting smoking and developing tobacco control programs.

Key words: men, smoking, smoking status, smoking intensity, obesity.

Relationships and Activities: none.

Aleksandrov A. A. ORCID: 0000-0001-9460-5948, Rozanov V. B. ORCID: 0000-0002-7090-7906, Dadaeva V. A.* ORCID: 0000-0002-0348-4480, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426, Ivanova E. I. ORCID: 0000-0002-1282-6366, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dr.dadaeva@mail.ru

Received: 20/01-2020

Revision Received: 29/01-2020

Accepted: 25/03-2020

For citation: Aleksandrov A. A., Rozanov V. B., Dadaeva V. A., Kotova M. B., Ivanova E. I., Drapkina O. M. Association of smoking status and smoking intensity with general and abdominal obesity in a sample of middle-aged men. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(3):2446. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2446.

ДИ — доверительный интервал, ЖМТ — жировая масса тела, ИМТ — индекс массы тела, КС — кожная складка, КСЖ — кожная складка на животе, КСЛ — кожная складка под лопаткой, КСТ — кожная складка над трицепсом, МТ — масса тела, ОБ — окружность бедер, ОЖ — ожирение, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер, ОТ/рост — окружность талии/рост, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Курение и ожирение (ОЖ) являются основным бременем здравоохранения в развитых странах [1]. Во всем мире ежедневно курят ~25,0% взрослых мужчин и 5,4% женщин [2]. Однако в последние годы продолжается тенденция к сокращению курения не только в мире, но и в России [2]. В России, по данным опроса GATS (Global Adult Tobacco Survey), проведенного в 2016г, постоянно курят табак 30,3% взрослых — 49,5% среди мужчин и 14,4% среди женщин [3]. Что касается избыточного веса и ОЖ, то растущая распространенность этой патологии достигла масштабов эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016г 39% взрослых >18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточный вес, а ~13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ОЖ [4]. В России в 2012-2013гг, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), средняя распространенность ОЖ среди населения обследованных регионов составляла 29,7%, у женщин несколько выше, чем у мужчин: 30,8% vs 26,6%, соответственно [5]. Фрамингхамское исследование (Framingham Study) показало, что ожидаемая продолжительность жизни курильщиков с ОЖ на ~13 лет короче по сравнению с теми, кто не страдает ОЖ и не курит [6].

Связь между курением и ОЖ сложна, и до конца непонятна, а опубликованные исследования дали противоречивые результаты. В то время как одни исследования не выявили существенной связи

между статусом курения и индексом массы тела (ИМТ) [7-8], другие полагали, что курение может быть связано с более низким ИМТ [9], а прекращение курения — с высоким ИМТ [10]. В исследованиях, проведенных в европейских странах, показано, что не только ежедневно курящие чаще страдают абдоминальным ОЖ, но и бывшие курильщики с низкой физической активностью или исходно высоким потреблением табака также имеют более высокий уровень абдоминального ОЖ [7, 11] по сравнению с никогда не курившими и текущими курильщиками [10]. Несогласующиеся и даже противоречивые результаты ранее опубликованных исследований об ассоциации курения с общим и абдоминальным ОЖ диктуют необходимость продолжения изучения этой проблемы.

Цель представленного исследования заключалась в оценке ассоциации курительного статуса и интенсивности курения (количество сигарет, выкуриваемых ежедневно) с общим и абдоминальным ОЖ в выборке мужчин среднего возраста.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Данное исследование является частью 32-летнего проспективного, когортного наблюдения за лицами мужского пола, начиная с детского возраста (11-12 лет). По прошествии 32 лет в продолжение этого исследования

Таблица 1

Распределение мужчин среднего возраста с общим и абдоминальным ожирением по статусу курения

Показатели	Статус курения			Всего	Тест Хи-квадрат
	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=73)	3-я группа (n=136)		
ОЖ	есть 20 (21,7)	24 (32,9)	43 (31,6)	87 (28,9)	$\chi^2=3,4$; p=0,188
	нет 72 (78,3)	49 (67,1)	93 (68,4)	214 (71,1)	
ИМТ	есть 34 (37,0)	33 (45,2)	49 (36,0)	116 (38,5)	$\chi^2=1,8$; p=0,401
	нет 58 (63,0)	40 (54,8)	87 (64,0)	185 (61,5)	
Избыточная МТ/ОЖ	есть 54 (58,7)	57 (78,1)**	91 (66,9)	202 (67,1)	$\chi^2=6,9$; p=0,031
	нет 38 (41,3)	16 (21,9)	45 (33,1)	99 (32,9)	
Абдоминальное ОЖ (ОТ $\geq 94,0$ см)	есть 34 (37,0)	42 (57,5)**	69 (50,7)*	145 (48,2)	$\chi^2=7,6$; p=0,023
	нет 58 (63,0)	31 (42,5)	67 (49,3)	156 (51,8)	
Абдоминальное ОЖ (ОТ/ОБ $\geq 0,9$)	есть 50 (54,3)	47 (64,4)	95 (69,9)*	192 (63,8)	$\chi^2=5,7$; p=0,057
	нет 42 (45,7)	26 (35,6)	41 (30,1)	109 (36,2)	
Абдоминальное ОЖ (ОТ/рост $\geq 0,5$)	есть 48 (52,2)	54 (74,0)**	90 (66,2)*	192 (63,8)	$\chi^2=9,0$; p=0,011
	нет 44 (47,8)	19 (26,0)	46 (33,8)	109 (36,2)	
ОЖ по ЖМТ (доля ЖМТ $\geq 25,0\%$)	есть 40 (43,5)	46 (63,0)**	61 (44,9)	147 (48,8)	$\chi^2=7,8$; p=0,020
	нет 52 (56,5)	27 (37,0)	75 (55,1)	154 (51,2)	

Примечание: данные представлены в виде n (%). 1-я группа — не курят и никогда не курили; 2-я группа — бывшие курильщики; 3-я группа — текущие курильщики. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; † — $p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой.

из 1005 приглашенных удалось обследовать 301 (30%) представителя исходной популяционной выборки. Средний возраст обследованных мужчин составил 42,9 (41,0–44,0) лет.

Обследование включало опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о вредных привычках — курении); измерение веса и роста, толщины кожных складок (КС) над трицепсом (КСТ), под лопаткой (КСЛ) и на животе (КСЖ); окружности талии (ОТ) и бёдер (ОБ). Для оценки избыточной массы тела (МТ) и общего ОЖ использовали ИМТ, который определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$; для характеристики абдоминального ОЖ измеряли ОТ, рассчитывали отношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ) и отношение ОТ к росту (ОТ/рост). За критерий избыточной МТ принимали значения $\text{ИМТ} \geq 25,0$ кг/м², за критерий общего ОЖ — $\text{ИМТ} \geq 30,0$ кг/м². В процессе анализа результатов исследования лица с избыточной МТ и общим ОЖ были объединены в одну группу — с общим ОЖ (избыточная МТ/ОЖ). Абдоминальное ОЖ оценивали по ОТ ($\geq 94,0$ см) и показателям ОТ/ОБ ($\geq 0,9$) и ОТ/рост ($\geq 0,5$). Жировую МТ (ЖМТ) рассчитывали с помощью биоимпедансометрии. В качестве критерия ОЖ принимали долю ЖМТ в организме $\geq 25,0\%$.

Статус курения оценивали с помощью самозаполняемого опросника. К курящим относили тех, кто выкуривал одну или более сигарет/сут. Все участники исследования были распределены по статусу курения: 1-я группа — некурящие и никогда не курившие; 2-я группа — бывшие курильщики (курившие в прошлом) и 3-я группа — текущие (нынешние) курильщики (регулярно курящие в настоящее время). К бывшим курильщикам относили лиц, отказавшихся от табакокурения не менее 1 года назад. Интенсивность курения нынешних и бывших курильщиков оценивали по количеству выкуриваемых сигарет: 1-я группа — 1-9 (легкие курильщики); 2-я группа — 10-19

(умеренные курильщики) и 3-я группа ≥ 20 сигарет/сут. (заядлые курильщики).

Суммарный риск фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в ближайшие 10 лет оценивали по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ, к которым относится и Россия. Суммарный риск развития фатальных ССЗ классифицировали как низкий ($< 1\%$), умеренный (1–5%) и высокий ($> 5\%$).

Описательная статистика, представленная в таблицах и рисунках, имеет следующие обозначения: n — абсолютное количество лиц в группе; % — доля лиц от общего их количества в группе; М — среднее арифметическое значение, 95% ДИ (95% доверительный интервал). Проверку количественных переменных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения нескольких средних значений, соответствующих различным группам (статус курения) или уровням факторной переменной (интенсивность курения), применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). После итогового группового сравнения апостериорные сравнения осуществляли по методу Бонферрони (Bonferroni). Процедуру ANOVA также использовали для проверки линейного тренда между зависимыми количественными переменными и упорядоченными уровнями факторной переменной (интенсивность курения). Для описания силы и направления линейной связи между непрерывными признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона (Pearson). Сравнение нескольких групп с номинальными данными выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) с последующими попарными сравнениями пропорций с помощью Z-критерия с поправкой Бонферрони. Ассоциацию между статусом и интенсивностью курения и ОЖ оценивали с помощью логистического регрессионного анализа с вычислением отношения шансов (ОШ); референсную группу составляли некурящие лица (ОШ=1,0).

Таблица 2

Средние значения исследуемых показателей
у мужчин среднего возраста в группах, различающихся по статусу курения

Показатели	Статус курения			p (ANOVA)
	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=73)	3-я группа (n=136)	
Возраст, годы	42,9 (42,8-43,0)	42,9 (42,8-43,1)	42,9 (42,9-43,0)	0,822
Вес, кг	85,9 (82,5-89,2)	93,3 (83,3-97,3)*	89,2 (86,4-91,9)	0,016
Рост, см	178,7 (177,5-180,0)	180,6 (179,1-182,2)	179,5 (178,6-180,4)	0,126
ИМТ, кг/м ²	26,8 (25,9-27,8)	28,6 (27,5-29,7)	27,7 (26,9-28,5)	0,073
ОТ, см	91,7 (88,8-94,5)	97,6 (94,6-100,5)**	94,5 (92,4-96,7)	0,016
ОТ/ОБ	0,91 (0,90-0,93)	0,94 (0,92-0,96)	0,94 (0,93-0,95)	0,063
ОТ/рост	0,51 (0,50-0,53)	0,54 (0,52-0,56)*	0,53 (0,51-0,54)	0,054
КСЖ, мм	28,2 (26,2-30,2)	31,7 (29,8-33,6)	30,2 (28,6-31,8)	0,052
КСЛ, мм	23,7 (21,7-25,6)	27,9 (25,7-30,1)*	24,8 (23,1-26,4)	0,018
КСТ, мм	14,0 (12,7-15,4)	16,1 (14,4-17,9)	13,5 (12,4-14,7) [†]	0,032
ЖМТ, кг	21,3 (19,2-23,3)	25,4 (23,2-27,7)*	22,7 (21,1-24,3)	0,024

Примечание: данные представлены в виде М (95% ДИ). 1-я группа — не курят и никогда не курили; 2-я группа — бывшие курильщики; 3-я группа — текущие курильщики. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; [†] — $p < 0,05$ по сравнению с 2-й группой.

Для оценки тренда между частотой ОЖ и уровнями интенсивности курения применяли трендовый тест Кохрана-Армитажа (Cochran-Armitage). За критический уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23.

Результаты

Необходимо отметить, что из 301 мужчины в возрасте 41-44 лет 92 (30,6%) чел. никогда не курили, 73 (24,3%) курили в прошлом и 136 (45,2%) чел. курят в настоящее время: 134 (98,5%) — сигареты с фильтром и 2 (1,5%) — электронные сигареты. Бывшие курильщики распределились по интенсивности курения в прошлом следующим образом: 1-9 сигарет/сут. выкуривали 13 (18,0%) чел., 10-19 сигарет — 28 (38,0%) и ≥ 20 — 32 (44,0%) чел. Среди текущих курильщиков 1-9 сигарет/сут. выкуривали 24 (18,0%) чел., 10-19 сигарет — 39 (29,0%) и ≥ 20 сигарет — 73 (54,0%) чел.

Продолжительность курения [М (SD)] у бывших курильщиков составила 14,4 (7,9), текущих курильщиков — 25,3 (4,2) года. Среди текущих курильщиков стаж курения заядлых курильщиков составил 26,4 (3,6), умеренных курильщиков — 23,6 (4,8), легких курильщиков — 24 (24,8) года. Причиной отказа от курения у бывших курильщиков в 62 (84,9%) случаях было собственное желание, в 10 (13,7%) — состояние здоровья и в 1 (1,4%) — рекомендация врача.

Итак, почти половина (45,4%) обследованной выборки мужчин среднего возраста регулярно курят в настоящее время. При этом более половины курящих мужчин (54,0%) являются заядлыми курильщиками, выкуривающими ежедневно ≥ 20 сигарет с продолжительностью курения > 26 лет.

В таблице 1 представлено распределение мужчин среднего возраста с избыточной МТ, общим и абдоминальным ОЖ по статусу курения. Отсутствие статистически значимых различий между группами по ОЖ и избыточной МТ явилось основанием для объединения лиц с избыточной МТ и ОЖ в одну группу. В результате избыточная МТ/ОЖ имели место статистически значимо чаще среди мужчин, бросивших курить, по сравнению с некурящими ($p < 0,01$). Абдоминальное ОЖ, установленное по ОТ (≥ 94 см), встречалось статистически значимо чаще во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой, при этом различий между теми, кто бросил курить и курит в настоящее время, не было. Различий между группами в частоте абдоминального ОЖ, установленного по показателю ОТ/ОБ ($\geq 0,9$), также не выявлено. В то же время, при оценке абдоминального ОЖ по отношению ОТ/рост ($\geq 0,5$) было выявлено, что у бывших и текущих курильщиков данный показатель статистически значимо выше по сравнению с мужчинами, которые никогда не курили. Общее ОЖ, которое диагностировали по доле ЖМТ $\geq 25\%$, статистически значимо чаще выявлялось у мужчин, куривших в прошлом по сравнению с некурящими и нынешними курильщиками ($p < 0,05$). Следовательно, мужчины среднего возраста, нынешние курильщики, чаще страдают абдоминальным ОЖ, а бывшие курильщики — как общим, так и с абдоминальным ОЖ, по сравнению с некурящими сверстниками.

Однофакторный дисперсионный анализ, примененный авторами для сравнения средних значений антропометрических показателей, соответствующих группам, различающимся по статусу курения, показал (таблица 2), что статус курения оказывает влияние на такие показатели у мужчин среднего возраста, как вес ОТ, толщина КС и ЖМТ, что под-

Таблица 3

Средние значения исследуемых показателей в зависимости от интенсивности курения в настоящее время

Показатели	Интенсивность курения в настоящее время				p для линейного тренда [#] (ANOVA)
	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=24)	3-я группа (n=39)	4-я группа (n=73)	
Возраст, годы	42,9 (42,8-43,0)	42,9 (42,7-43,1)	42,8 (42,7-42,9)	43,0 (42,9-43,1)	0,150
Вес, кг	85,9 (82,6-89,2)	88,4 (82,7-94,0)	88,0 (82,9-93,1)	90,1 (86,0-94,1)	0,109
Рост, см	178,7 (177,5-180,0)	180,3 (178,1-182,5)	179,0 (177,2-180,7)	179,5 (178,2-180,8)	0,506
ИМТ, кг/м ²	26,8 (25,9-27,8)	27,2 (25,4-29,1)	27,5 (25,9-29,2)	27,9 (26,8-29,1)	0,141
ОТ, см	91,7 (88,8-94,5)	93,2 (88,6-97,8)	93,1 (89,2-96,9)	95,8 (92,6-98,9)	0,058
ОТ/ОБ	0,91 (0,90-0,93)	0,92 (0,89-0,94)	0,93 (0,91-0,95)	0,95 (0,93-0,97)*	0,004
ОТ/рост	0,51 (0,50-0,53)	0,52 (0,49-0,54)	0,52 (0,50-0,54)	0,53 (0,52-0,55)	0,079
КСЖ, мм	28,2 (26,2-30,2)	29,8 (25,3-34,2)	28,7 (25,4-32,1)	31,1 (29,1-33,2)	0,072
КСЛ, мм	23,7 (21,7-25,6)	23,6 (19,6-27,5)	23,7 (20,6-26,9)	25,7 (23,4-28,1)	0,213
КСТ, мм	14,0 (12,7-15,4)	13,4 (10,4-16,4)	13,8 (11,4-16,2)	13,4 (12,0-14,9)	0,599
ЖМТ, %	23,6 (22,1-25,1)	24,1 (21,2-27,0)	24,0 (22,0-26,0)	24,9 (23,4-26,4)	0,266

Примечание: данные представлены в виде М (95%ДИ). 1-я группа — не курят и никогда не курили; 2-я группа — выкуривают 1-9; 3-я группа — 10-19; 4-я группа ≥20 сигарет/сут. * — p<0,05 по сравнению с 1-й группой. Статистическая значимость межгрупповых различий показана с учётом поправки Бонферрони. [#] — межгрупповые суммы квадратов взвешивались на размер групп.

Таблица 4

Средние значения исследуемых показателей в зависимости от интенсивности курения в прошлом

Показатели	Интенсивность курения в прошлом				p для линейного тренда [#] (ANOVA)
	1-я группа (n=92)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=28)	4-я группа (n=32)	
Возраст, годы	42,9 (42,8-43,0)	43,0 (42,7-43,3)	43,0 (42,8-43,2)	42,9 (42,7-43,0)	0,992
Вес, кг	85,9 (82,6-89,2)	81,1 (75,4-86,8)	94,4 (87,4-101,4)	97,3 (91,3-103,3)**†	<0,001
Рост, см	178,7 (177,5-180,0)	181,5 (177,1-186,0)	179,8 (177,1-182,5)	181,0 (178,8-183,1)	0,083
ИМТ, кг/м ²	26,8 (25,9-27,8)	24,6 (22,9-26,4)	29,1 (27,3-31,0)†	29,7 (28,0-31,3)*†	0,001
ОТ, см	91,7 (88,8-94,5)	85,5 (80,2-90,8)	99,3 (94,7-104,0)**†	101,0 (96,6-105,3)***†	<0,001
ОТ/ОБ	0,91 (0,90-0,93)	0,87 (0,83-0,91)	0,95 (0,92-0,98)†	0,96 (0,93-0,99)††	0,004
ОТ/рост	0,51 (0,50-0,53)	0,47 (0,44-0,50)	0,55 (0,53-0,58)††	0,56 (0,53-0,58)**†	<0,001
КСЖ, мм	28,2 (26,2-30,2)	28,2 (23,3-33,2)	31,3 (27,9-34,8)	33,4 (30,7-36,1)*	0,003
КСЛ, мм	23,7 (21,7-25,6)	20,2 (16,5-24,0)	27,9 (24,1-31,7)	31,0 (27,8-34,2)***††	<0,001
КСТ, мм	14,0 (12,7-15,4)	11,9 (7,7-16,0)	17,5 (13,9-21,0)	16,7 (14,7-18,6)	0,017
ЖМТ, %	23,6 (22,1-25,1)	21,9 (19,4-24,5)	26,6 (24,5-28,6)	28,1 (26,4-30,1)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде М (95%ДИ). 1-я группа — не курят и никогда не курили; 2-я группа — выкуривают 1-9; 3-я группа — 10-19; 4-я группа ≥20 сигарет/сут. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с 1-й группой; † — p<0,05, †† — p<0,01 по сравнению с 2-й группой. [#] — межгрупповые суммы квадратов взвешивались на размер групп.

тверждается статистически значимыми F-критериями Фишера. Однако при попарном сравнении было установлено, что только у бывших курильщиков (2-я группа) были статистически значимо более высокие средние значения МТ, ОТ, ОТ/ОБ, а также КСЛ и ЖМТ по сравнению с некурящими (1-я группа). Среднее значение КСТ у мужчин, курящих в настоящее время (3-я группа), было ниже, чем у бывших курильщиков (2-я группа). Таким образом, отказавшиеся от курения мужчины отличаются от некурящих более высокими показателями как общего, так и абдоминального ОЖ.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа (таблица 3) также выявили прямую линейную зависимость между интенсивностью курения (упорядоченным количеством выкуриваемых сигарет) нынешних курильщиков и показателем абдоминального ОЖ — ОТ/ОБ, что подтверждается ста-

тистически высоко значимым взвешенным F-критерием Фишера для линейного тренда. Показатель ОТ/ОБ увеличивался прямо пропорционально интенсивности курения, и был минимальным в группе мужчин, которые никогда не курили и максимальным в группе тех, кто выкуривал ≥20 сигарет/сут. (таблица 3). Аналогичная тенденция к прямой линейной зависимости наблюдалась между интенсивностью курения и такими показателями абдоминального ОЖ, как ОТ и ОТ/рост.

При оценке взаимосвязи интенсивности курения с антропометрическими показателями у бывших курильщиков установлена прямая линейная зависимость между количеством выкуриваемых сигарет и величиной показателей общего и абдоминального ОЖ, представленных в таблице 4, что подтверждается статистически высоко значимыми взвешенными F-критериями Фишера для линей-

Таблица 5

Корреляции Пирсона между исследуемыми показателями и количеством выкуриваемых сигарет

Показатели	Курение в настоящее время		Курение в прошлом	
	г-Пирсона (n=136)	Частный г-Пирсона [#] (n=106)	г-Пирсона (n=73)	Частный г-Пирсона [#] (n=60)
Возраст, годы	0,224**	-	-0,060	-
Вес, кг	0,097	0,105	0,296**	0,328**
Рост, см	0,001	-0,007	-0,020	0,060
ИМТ, кг/м ²	0,095	0,109	0,333**	0,334**
ОТ, см	0,141	0,148	0,394***	0,421***
ОТ/ОБ	0,230**	0,238*	0,382***	0,435***
ОТ/рост	0,136	0,147	0,399***	0,411***
КСЖ, мм	0,099	0,063	0,252*	0,260*
КСЛ, мм	0,157	0,118	0,334**	0,357**
КСТ, мм	0,027	-0,027	0,143	0,096
ЖМТ, кг	0,103	0,164	0,347**	0,331**

Примечание: [#] — исключено влияние возраста. * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$, *** — $p \leq 0,001$.

ного тренда. В частности, с увеличением интенсивности курения в прошлом у бывших курильщиков повышались вес, ИМТ, ОТ, показатели ОТ/ОБ и ОТ/рост, толщина КС и ЖМТ (таблица 4). Так, ОТ у лиц, которые выкуривали по 10-19 сигарет/сут., была статистически значимо выше по сравнению с теми, кто никогда не курил ($p < 0,05$). Кроме того, ИМТ, ОТ, показатели ОТ/ОБ и ОТ/рост среди мужчин, которые в прошлом выкуривали 10-19 сигарет/сут., были статистически значимо выше, чем среди мужчин, выкуривавших по 1-9 сигарет/сут. ($p < 0,05$). А среди лиц, которые выкуривали в прошлом ≥ 20 сигарет/сут., ИМТ, ОТ, показатель ОТ/рост, КСЖ и КСЛ были статистически значимо выше по сравнению с мужчинами, которые не курят и никогда не курили ($p < 0,05$). Кроме того, у мужчин данной группы выявлены различия по весу, ИМТ, ОТ, показателям ОТ/ОБ и ОТ/рост и КСЛ по сравнению с группой мужчин, выкуривавших в прошлом по 1-9 сигарет/сут.

Следовательно, у мужчин среднего возраста, нынешних курильщиков, существует прямая значимая зависимость между высоко интенсивным текущим курением и показателем абдоминального ОЖ по ОТ/ОБ, а у бывших курильщиков отмечается прямая значимая линейная зависимость между умеренным и высоко интенсивным курением в прошлом и показателями как общего, так и абдоминального ОЖ.

Корреляционный анализ выявил слабую положительную взаимосвязь возраста с показателем ОТ/ОБ в группе нынешних курильщиков. При проведении корреляционного анализа в группе бывших курильщиков выявлена положительная связь слабой силы с весом, ИМТ, ОТ, показателями ОТ/ОБ и ОТ/рост, а также с КСЖ, КСЛ и ЖМТ (таблица 5). Исключение влияния возраста на взаимосвязь количества выкуриваемых сигарет с показателями общего и абдоминального ОЖ в группах нынешних

и бывших курильщиков существенно не повлияло на значения коэффициентов корреляции Пирсона в этих группах.

Итак, корреляционный анализ подтверждает наличие линейной связи между количеством выкуриваемых сигарет и показателем абдоминального ОЖ (ОТ/ОБ) у текущих курильщиков, количеством выкуриваемых сигарет и большинством показателей общего и абдоминального ОЖ у бывших курильщиков.

Вероятность развития общего и абдоминального ОЖ у мужчин среднего возраста в зависимости статуса и интенсивности курения оценивали с помощью логистического регрессионного анализа, результаты которого представлены в таблице 6. У мужчин, регулярно курящих в настоящее время, статистически значимые ОШ получены только для показателей абдоминального ОЖ. Вероятность появления абдоминального ОЖ (по ОТ, показателям ОТ/ОБ и ОТ/рост) у текущих курильщиков в ~ 2 раза выше, чем у некурящих, но ниже чем у бывших курильщиков (по ОТ и отношению ОТ/рост). У бывших курильщиков статистически значимые ОШ продемонстрировали более чем в 2 раза более высокую вероятность развития общего ОЖ (по ИМТ и ЖМТ) и абдоминального ОЖ (по ОТ и ОТ/рост) по сравнению с некурящими и текущими курильщиками. Трендовый тест Кохрана-Армитажа (Cochran-Armitage) показал (таблица 6) прямую линейную зависимость между интенсивностью курения (увеличением количества выкуриваемых сигарет) и возрастанием вероятности развития общего и/или абдоминального ОЖ. Так, у текущих курильщиков, только высокая интенсивность курения (выкуривание ≥ 20 сигарет/сут.) значимо ассоциировалась с вероятностью развития абдоминального ОЖ по показателю ОТ/ОБ. Увеличение количества выкуриваемых сигарет в прошлом ассоциировалось с возрастанием вероятности появле-

Таблица 6

Вероятность развития общего и абдоминального ОЖ
у мужчин среднего возраста в зависимости статуса и интенсивности курения

Факторы	Исходы				
	Общее ОЖ (по ИМТ)	Общее ОЖ (по ЖМТ)	Абдоминальное ОЖ (по ОТ)	Абдоминальное ОЖ (по ОТ/ОБ)	Абдоминальное ОЖ (по ОТ/рост)
Статус курения					
Не курят	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)
Курение в прошлом	2,51 (1,25-5,01)	2,22 (1,18-4,16)	2,31 (1,23-4,33)	1,52 (0,81-2,85)	2,61 (1,34-5,06)
Текущее курение	1,42 (0,82-2,46)	1,06 (0,62-1,80)	1,76 (1,02-3,02)	1,95 (1,12-3,37)	1,79 (1,04-3,08)
Интенсивность курения у текущих курильщиков					
Не курят	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)
1-9 сигарет/сут.	1,71 (0,65-4,52)	1,0 (0,45-2,71)	1,71 (0,69-4,22)	1,40 (0,56-3,52)	1,83 (0,72-4,70)
10-19 сигарет/сут.	1,26 (0,58-2,73)	1,01 (0,47-2,14)	1,62 (0,76-3,46)	1,50 (0,69-3,25)	1,64 (0,76-3,54)
≥20 сигарет/сут.	1,44 (0,76-2,73)	1,07 (0,58-1,99)	1,85 (0,99-3,46)	2,57 (1,31-5,03)	1,87 (0,99-3,54)
p (для тренда)	0,297	0,853	0,052	0,006	0,051
Интенсивность курения у бывших курильщиков					
Не курят	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)	1,0 (реф)
1-9 сигарет/сут.	0,31 (0,09-1,09)	0,58 (0,17-2,01)	0,51 (0,13-1,99)	0,37 (0,11-1,30)	0,28 (0,07-1,07)
10-19 сигарет/сут.	4,22 (1,35-13,16)	2,74 (1,12-6,71)	2,64 (1,11-6,28)	1,51 (0,63-3,63)	5,50 (1,77-17,11)
≥20 сигарет/сут.	6,80 (1,93-23,96)	3,32 (1,39-7,96)	3,75 (1,59-8,86)	3,0 (1,18-7,63)	4,95 (1,75-13,98)
p (для тренда)	<0,001	0,002	<0,001	0,020	<0,001

Примечание: данные в таблице представлены в виде ОШ (95% ДИ). 1,0 (реф) — референсная категория.

ния как общего (по ИМТ и ЖМТ), так и абдоминального ОЖ.

Таким образом, курение и интенсивность курения в настоящее время ассоциируются с более высокой вероятностью развития абдоминального ОЖ, а курение и интенсивность курения в прошлом — общего и абдоминального ОЖ по сравнению с некурящими сверстниками.

Оценен 10-летний риск развития фатальных ССЗ у мужчин среднего возраста в зависимости от статуса курения (рисунок 1). В частности, установлено, что риск развития фатальных ССЗ у мужчин, регулярно курящих в настоящее время, статистически значимо выше, чем у некурящих и куривших в прошлом. Таким образом, можно ожидать, что отказ от курения снизит риск развития фатальных ССЗ у мужчин среднего возраста.

Обсуждение

Анализ результатов обследования популяционной выборки лиц мужского пола 41-44 лет показал, что менее трети мужчин не курят и никогда не курили, почти половина курит в настоящее время, из них каждый второй является заядлым курильщиком — выкуривает пачку сигарет и более. Распространенность курения в выборке (45,3%) сопоставима с данными (43,5%), полученными в крупном, многоцентровом, эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ [5]. Что касается распределения обследованных лиц мужского пола по статусу курения, то в настоящем исследовании число некурящих было меньше, а бросивших курить и теку-

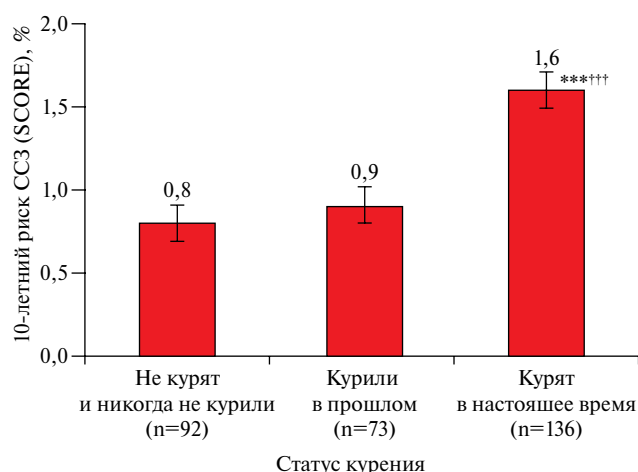


Рис. 1 10-летний риск фатальных ССЗ у мужчин среднего возраста в зависимости от статуса курения.

Примечание: *** — $p < 0,001$ по сравнению с некурящими, ††† — $p < 0,001$ по сравнению с курившими в прошлом.

щих курильщиков больше по сравнению с данными крупных популяционных исследований [12, 13]. Обращает на себя внимание и то, что у двух третей (67,1%) обследованной выборки выявлены избыточная МТ и ОЖ. Поскольку курение и ОЖ входят в число ведущих факторов риска развития ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний, представляет научный и практический интерес проанализировать связь курения с ИМТ и показателями ОЖ. Особое внимание было уделено изучению взаимосвязи курения с показателями центрального (абдоминального) ОЖ, ассоциирующего

ся с более высокой частотой ССЗ. Для оценки характера распределения жира проводили измерение толщины КС, ОТ, ОБ и расчет дополнительных индексов ОТ/ОБ и ОТ/рост, поскольку ИМТ не отражает особенностей распределения жира, а ОТ, хотя и является простым и удобным методом для определения абдоминального ОЖ, не учитывает половые особенности распределения подкожного жира, а также рост обследуемых.

Установлено, что мужчины среднего возраста, регулярно курящие в настоящее время, чаще страдают абдоминальным ОЖ, а курившие в прошлом — как общим, так и абдоминальным ОЖ, по сравнению с некурящими сверстниками. Подобное распределение частоты ОЖ в зависимости от статуса курения было получено и в других исследованиях [8]. Более толстые КСЛ в сочетании с более высокими значениями ОТ, индексов ОТ/ОБ и ОТ/рост у бывших курильщиков по сравнению с некурящими свидетельствуют об андроидном (абдоминальном) типе ОЖ у этой категории мужчин, как более неблагоприятном в прогностическом отношении [12, 14, 15]. Поскольку в настоящем исследовании ЖМТ была связана с курением и интенсивностью курения в прошлом, то этот показатель очевидно можно рассматривать в качестве индикатора скрытого ОЖ у бывших курильщиков.

Обнаруженный избыточный вес у отказавшихся от курения и отсутствие различий в весе у текущих курильщиков по сравнению с некурящими, несмотря на присутствие абдоминального ОЖ у той и другой категории мужчин, имеет важное значение для самих текущих курильщиков. Тот факт, что отказ от курения может быть связан с последующим развитием общего и/или абдоминального ОЖ подтверждается предыдущими исследованиями [16]. Важность этих результатов заключается в том, что многие курильщики считают, что курение на самом деле помогает контролировать вес, — стойкое убеждение, впервые сформированное рекламными кампаниями ещё в 1920-х гг и основанное на подавлении аппетита никотином [17]. Несмотря на то, что бросившие курить тяжелее продолжающих курить, в этой категории значительно ниже смертность от всех причин и ниже риск ССЗ и рака по сравнению с продолжающими курить [14–16]. Абдоминальное ОЖ без общего ОЖ связано с повышенным риском основных ССЗ, в то время как общее ОЖ без абдоминального ОЖ — не связано [16]. Результаты представленного исследования согласуются с данными крупных эпидемиологических исследований в том, что у мужчин, бро-

сивших курить, по сравнению с некурящими риск развития фатальных ССЗ не отличается от его уровня у некурящих [15]. Кроме того, экономические выгоды для общества от прекращения курения значительно перевешивают затраты [18]. Тем не менее, увеличение веса, вызванное прекращением курения, остается серьезным препятствием для отказа от курения [19]. В Фрамингхамском исследовании представлены важные доказательства того, что увеличение веса после прекращения курения может сохраняться в течение продолжительного периода, что еще больше акцентирует внимание на проблеме неэффективных вмешательств по управлению весом после прекращения курения [20]. Очевидно, что профилактика увеличения МТ у прекративших курение должна решаться посредством междисциплинарных мер, включающих долгосрочное регулирование веса в сочетании с программами борьбы против табака [16].

Заключение

В данном исследовании установлено, что регулярно курят в настоящее время ~ половина (45,4%) мужчин обследованной выборки. При этом более половины курящих мужчин (54,0%) — заядлые курильщики, выкуривающие ежедневно >20 сигарет.

Мужчины среднего возраста, текущие курильщики, чаще страдают абдоминальным ОЖ, а бывшие курильщики — общим и абдоминальным ОЖ. Высокая интенсивность курения у текущих курильщиков ассоциируется с более высокой вероятностью развития абдоминального ОЖ, умеренная и высокая интенсивность курения у бывших курильщиков — с более высокой вероятностью развития общего и абдоминального ОЖ по сравнению с некурящими сверстниками.

Бывшие курильщики по сравнению с текущими курильщиками подвержены более низкому риску развития фатальных ССЗ.

Контроль ЖМТ, как индикатора скрытого ОЖ, связанного с курением в прошлом, может использоваться для ранней диагностики ОЖ у бросивших курить и контроля за эффективностью его профилактики. Мероприятия по прекращению курения должны быть направлены на минимизацию увеличения веса после отказа курения в сочетании с программами борьбы против табакокурения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Stokes A, Preston SH. How smoking affects the proportion of deaths attributable to obesity: assessing the role of relative risks and weight distributions. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009232-2015-009232. doi:10.1136/bmjopen-2015-009232.
2. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906. doi:10.1016/S0140-6736(17)30819-X.
3. Global Adult Tobacco Survey: Executive Summary. 2016. (In Russ.) Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор. 2016г. <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/rus/en/>
4. World Health Organization. Obesity and overweight. 16 February 2018. (In Russ.) Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. 16 февраля 2018г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the study ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭСЦЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
6. Peeters A, Barendregt J, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):24-32. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.
7. de Oliveira Fontes Gasperin L, Neuburger M, Tichy A, et al. Cross-sectional association between cigarette smoking and abdominal obesity among Austrian bank employees. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004899. doi:10.1136/bmjopen-2014-004899.
8. Clair C, Chiolerio A, Faeh D, et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health*. 2011;11:23. doi:10.1186/1471-2458-11-23.
9. Sikorski C, Luppa M, Weyerer S, et al. Obesity and associated lifestyle in a large sample of multi-morbid German primary care attendees. *PloS One*. 2014;9(7):e102587. doi:10.1371/journal.pone.0102587.
10. Pisinger C, Jorgensen T. Waist circumference and weight following smoking cessation in a general population: the Inter99 study. *Prev Med*. 2007;44(4):290-5. doi:10.1016/j.ypmed.2006.11.015.
11. Morris RW, Taylor AE, Fluharty ME, et al. Heavier smoking may lead to a relative increase in waist circumference: evidence for a causal relationship from a Mendelian randomisation meta-analysis. The CARTA consortium. *BMJ open*. 2015;5(8):e008808. doi:10.1136/bmjopen-2015-008808.
12. Kim JH, Shim KW, Yoon YS, et al. Cigarette Smoking Increases Abdominal and Visceral Obesity but Not Overall Fatness: An Observational Study. *PLoS One*. 2012;7(9):e45815. doi:10.1371/journal.pone.0045815.
13. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking status and nutrition type of adult population: variety of meals. Results from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 23(6):131-40. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Статус курения и характер питания взрослой популяции: отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭСЦЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):131-40. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140.
14. Choi D, Choi S, Son JS, et al. Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e013471. doi:10.1161/JAHA.119.013471.
15. Mons U, Müezziner A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:h1551. doi:10.1136/bmj.h1551.
16. Jain P, Danaei G, Robins JM. Smoking cessation and long-term weight gain in the Framingham Heart Study: an application of the parametric g-formula for a continuous outcome. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(12):1223-9. doi:10.1007/s10654-016-0200-4.
17. Shi L, An R, Meijgaard JV. Cigarette smoking and abdominal obesity: a metaanalysis of observational studies. *J Subst Use*. 2013;18(6):440-9. doi:10.3109/14659891.2012.715227.
18. Pieroni L, Minelli L, Salmasi L. Economic evaluation of the effect of quitting smoking on weight gains: evidence from the United Kingdom. *Value Health*. 2015;18(6):791-9. doi:10.1016/j.jval.2015.06.008.
19. White MA, McKee SA, O'Malley SS. Smoke and mirror: magnified beliefs that cigarette smoking suppresses weight. *Addict Behav*. 2007;32(10):2200-10. doi:10.1016/j.addbeh.2007.02.011.
20. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;1:CD006219. doi:10.1002/14651858.CD006219.pub3.

Ангиопластика и стентирование каротидных артерий: клиничко-морфологические факторы, влияющие на отдаленные результаты

Шукуров Ф.Б.¹, Булгакова Е.С.¹, Руденко Б.А.¹, Гаврилова Н.Е.¹, Творогова Т.В.², Шаноян А.С.¹, Суворов А.Ю.³, Фещенко Д.А.¹, Васильев Д.К.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Клиника “Семья”. Лобня, Московская область; ³ГБУЗ “Городская клиническая больница № 4” Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Цель. Выявить клиничко-морфологические факторы, влияющие на результаты эндоваскулярной ангиопластики и стентирования каротидных артерий в отдаленном периоде наблюдения.

Материал и методы. В анализ были включены 198 пациентов, которым в период с 03.2014г по 05.2018г было проведено каротидное стентирование. Критерии включения: (1) наличие 50% симптомного или 70% асимптомного стеноза каротидной артерии по критериям NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), (2) наблюдение пациента, как минимум, в течение 1 года. Используя метод одномерной и многомерной логистической регрессии, были определены факторы риска, связанные с неблагоприятными клиническими событиями.

Результаты. Частота крупных неблагоприятных клинических событий в течение 12 мес. наблюдения составила 9,6% (19 пациентов), среди которых 4 (2%) больших и 6 (3%) малых инсультов, 7 (3,5%) транзиторных ишемических атак, у одного (0,5%) пациента развилась “проходящая слепота” и один (0,5%) пациент умер в отдаленном периоде наблюдения от острого нарушения мозгового кровообращения в целевом артериальном бассейне. Также у 11 (5,6%) пациентов был верифицирован рестеноз в стенте >50% через 12 мес. наблюдения. Многофакторный анализ показал, что на отдаленные результаты достоверно влияли возраст пациентов >70 лет — отношение шансов (ОШ)=1,27, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,61 (p=0,01), использование стентов с “открытым” дизайном ячейки — ОШ=1,02, 95% ДИ: 1,01-1,03 (p=0,034), наличие контралатерального стенозирования — ОШ=1,28, 95% ДИ: 1,05-1,57 (p=0,01), протяженность поражения >15 мм — ОШ=1,46, 95% ДИ: 1,12-1,89 (p=0,01), остаточный стеноз до 30% — ОШ=1,38, 95% ДИ: 1,09-1,49 (p=0,012) а также осложненный харак-

тер атеросклеротической бляшки — ОШ=1,78, 95% ДИ: 1,21-2,34 (p=0,007). На развитие рестеноза в стенте достоверно влияли такие факторы, как наличие остаточного стеноза до 30% по результатам стентирования сонной артерии (ОШ=1,26, 95% ДИ: 1,1-1,65; p=0,017) и выраженный кальциноз бляшки (ОШ=1,24, 95% ДИ: 1,04-1,31; p=0,02).

Заключение. Полученные результаты диктуют необходимость в более тщательной перипроцедуральной подготовке к эндоваскулярному вмешательству, и такие факторы, как использование стента с “открытым” дизайном ячейки, наличие контралатерального стенозирования, протяженность поражения >15 мм, а также наличие остаточного стеноза до 30% по результатам стентирования сонной артерии могут быть связаны с повышенным риском неблагоприятных клинических событий.

Ключевые слова: атеросклероз каротидных артерий, стентирование, рестеноз, кальциноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/01-2020

Рецензия получена 04/03-2020

Принята к публикации 30/03-2020



Для цитирования: Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Руденко Б.А., Гаврилова Н.Е., Творогова Т.В., Шаноян А.С., Суворов А.Ю., Фещенко Д.А., Васильев Д.К. Ангиопластика и стентирование каротидных артерий: клиничко-морфологические факторы, влияющие на отдаленные результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2470. doi:10.15829/1728-8800-2020-2470

Angioplasty and carotid artery stenting: clinical and morphological factors affecting long-term outcomes

Shukurov F.B.¹, Bulgakova E.S.¹, Rudenko B.A.¹, Gavrilova N.E.¹, Tvorogova T.V.², Shanoyan A.S.¹, Suvorov A.Yu.³, Feshchenko D.A.¹, Vasiliev D.K.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sem'ya Clinic. Lobnya, Moscow Oblast; ³City Clinical Hospital № 4. Moscow, Russia

Aim. To identify clinical and morphological factors affecting the long-term outcomes of endovascular angioplasty and carotid artery stenting.

Material and methods. The analysis included 198 patients after carotid artery stenting between 03.2014 and 05.2018. There were following

inclusion criteria: (1) 50% of symptomatic or 70% of asymptomatic carotid artery stenosis of according to NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) criteria; (2) follow-up for each patient for at least 1 year. Using the univariate and multivariate

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fshukurov@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 610-07-61

[Шукуров Ф.Б.* — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Булгакова Е.С. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-5644-344X, Руденко Б.А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Гаврилова Н.Е. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Творогова Т.В. — к.м.н., главный врач клиники, ORCID: 0000-0002-2073-1797, Шаноян А.С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Суворов А.Ю. — к.м.н., врач функциональной диагностики, медицинский статистик, ORCID: 0000-0002-2224-0019, Фещенко Д.А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д.К. — лаборант-исследователь отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3905-735X].

logistic regression, risk factors associated with adverse events were determined.

Results. The incidence of major adverse events during the 12-month follow-up was 9,6% (n=19), including 4 (2%) major and 6 (3%) minor strokes, 7 (3,5%) cases of transient ischemic attack; one (0,5%) patient had transient blindness and one (0,5%) died in the long-term follow-up period due to acute cerebrovascular accident in the target arterial territory. Also, 11 (5,6%) patients had restenosis >50% after 12-month follow-up. Multivariate analysis showed that long-term outcomes were significantly affected by: age >70 years (odds ratio (OR)=1,27, 95% confidence interval (CI): 1,07-1,61 (p=0,01); using of open-cell stents (OR=1,02, 95% CI: 1,01-1,03 (p=0,034)); contralateral stenosis (OR=1,28, 95% CI: 1,05-1,57 (p=0,01); lesion length >15 mm (OR=1,46, 95% CI: 1,12-1,89 (p=0,01)); residual stenosis <30% (OR=1,38, 95% CI: 1,09-1,49 (p=0,012)); complicated atherosclerotic plaque (OR=1,78, 95% CI: 1,21-2,34 (p=0,007)). The development of in-stent restenosis was significantly influenced by factors such as the residual stenosis <30% (OR=1,26, 95% CI: 1,1-1,65; p=0,017) and severe plaque calcification (OR=1,24, 95% CI: 1,04-1,31; p=0,02).

Conclusion. The results obtained indicate the need for more careful preparation for endovascular intervention. Such factors as the use of open-cell stents, contralateral stenosis, lesion length >15 mm, and residual stenosis <30% may be associated with an increased risk of adverse events.

Key words: carotid artery atherosclerosis, stenting, restenosis, calcification.

Relationships and Activities: none.

Shukurov F. B. * ORCID: 0000-0001-7307-1502, Bulgakova E. S. ORCID: 0000-0001-5644-344X, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Tvorogova T. V. ORCID: 0000-0002-2073-1797, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X.

*Corresponding author: fshukurov@gnicpm.ru

Received: 30/01-2020

Revision Received: 04/03-2020

Accepted: 30/03-2020

For citation: Shukurov F. B., Bulgakova E. S., Rudenko B. A., Gavrilova N. E., Tvorogova T. V., Shanoyan A. S., Suvorov A. Yu., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K. Angioplasty and carotid artery stenting: clinical and morphological factors affecting long-term outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2470. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2470.

ДИ — доверительный интервал, КАС — каротидное стентирование, стентирование каротидных артерий, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, МАССЕ — Major adverse cardiac and cerebrovascular events (Основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события).

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в развитых странах мира [1, 2]. До недавнего времени операция каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) была “золотым стандартом” в лечении стенозирующего поражения каротидных артерий в качестве первичной и вторичной профилактики развития ОНМК. На сегодняшний день транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование каротидных артерий (КАС) становится альтернативой КЭАЭ [3, 4]. Такие исследования, как CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial), ACT1 (The Asymptomatic Carotid Trial-1), SAPHIRE (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), целью которых было сравнение отдаленных результатов после КЭАЭ и КАС, хоть и не выявили достоверных различий в отдаленных результатах после данных вмешательств, указали на слабое место КАС — осложнения, возникающие в интра- и раннем послеоперационном периоде. Так, например, в исследовании CREST, в которое были включены 2502 пациента и сравнивались результаты КЭАЭ и КАС, частота развития больших и малых инсультов в интраоперационном периоде была достоверно выше в группе КАС, причиной которых была интра- и послеоперационная микроэмболизация [5]. Развитию таких неблагоприятных клинических событий могут способство-

вать как клинические, так и анатомо-морфологические, а также технические факторы. Целью данного исследования было изучить эффективность ангиопластики и КАС и выявить факторы риска, влияющие на результаты эндоваскулярного лечения в отдаленном периоде наблюдения.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Центра.

Проведен анализ результатов лечения 198 пациентов, которым в период с 03.2014г по 05.2018г было проведено КАС. Критерии включения: (1) наличие 50% симптомного или 70% асимптомного стеноза сонной артерии по критериям NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), (2) наблюдение пациента как минимум в течение 1 года.

Все пациенты были осмотрены неврологом до и после вмешательства, для оценки степени поражения каротидного русла всем пациентам были выполнены ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, компьютерная томография, либо ангиография брахиоцефальных артерий.

В течение 12 мес. после стентирования регистрировали осложнения: большой и малый инсульты, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), Amaurosis fugax, инфаркт миокарда и смерть, также была проведена оценка развития рестеноза в стенте в течение 12 мес. после вмешательства.

Для выявления факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных клинических событий после КАС, были проанализированы следующие переменные: (1) анатомо-морфологические параметры — степень стенозирования, наличие контралатерального стеноза $>50\%$, кальциноз бляшки, осложненная бляшка (гетерогенная, преимущественно гипер- или гипозохогенная по данным ультразвукового дуплексного сканирования, а также с признаками изъязвления и просветления по данным ангиографии), протяженность бляшки и наличие признаков пристеночного тромбоза; (2) клинические параметры — возраст, пол, курение, артериальная гипертензия, наличие сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности (ХСН), неврологической симптоматики в течение 6 мес. перед вмешательством (“симптомный стеноз”), (3) технические параметры — использование дистальной/проксимальной систем церебральной протекции, различных типов имплантируемых стентов, особенности дилатации (наличие или отсутствие пре- и постдилатации), наличие остаточного стеноза после стентирования.

КАС проводилось под местной анестезией с постоянным контролем артериального давления. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (клопидогрель 75 мг/сут., аспирин 100 мг/сут.) как минимум в течение 3 сут. перед операцией. С целью профилактики послеоперационной гипотонии в день операции проводился пропуск антигипертензивной терапии [6]. По общепринятому методу Сельдингера в бедренную артерию устанавливался интродьюсер 8-Fr с последующим проведением проводникового катетера JR-4 в целевую общую сонную артерию. После пункции бедренной артерии и установки интродьюсера внутривенно вводился гепарин из расчета 100 Ед/кг массы тела, в послеоперационном периоде гепарин не вводился. У всех пациентов, включенных в данное исследование, в зависимости от индивидуальных анатомических и ангиографических особенностей использовались системы дистальной либо проксимальной церебральной протекции от возможной эмболии артерий головного мозга частицами атеросклеротической бляшки. Пре- или постдилатационная баллонная ангиопластика выполнялась по необходимости. При стентировании были использованы только самораскрывающиеся стенты с различным дизайном ячеек: “закрытый” дизайн — WALLSTENT (Boston Scientific, USA), XACT (Abbot, USA) (35%), Adapt (Boston Scientific, USA); “открытый” дизайн — PRECISE (Cordis, USA), Protégé (Medtronic, USA); “комбинированный” дизайн — Cristallo Ideale (Medtronic, USA) (40%).

Статистический анализ проводился в программе SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Для сравнения двух групп использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона — для качественных. Для выявления ассоциации факторов снижения АД с другими переменными использовали однофакторный и многофакторный анализ — бинарная логистическая регрессия с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В многофакторный анализ включали переменные с уровнем значимости $p < 0,05$, отобранные по результатам однофакторного анализа.

Результаты

Основные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таб-

Таблица 1

Клинические характеристики

	n=198
Возраст, годы	67 $\pm$ 8,3
Возраст >70 лет	91 (46%)
Женщины	55 (27,8%)
Артериальная гипертензия	169 (85,4%)
Сахарный диабет	54 (27,3%)
Курение	97 (49%)
Поражение коронарных артерий	48 (24,2%)
Поражение периферических артерий	19 (9,6%)
ХСН	13 (6,6%)
Симптомное поражение каротидных артерий	76 (38,4%)
Большой, либо малый инсульт	48 (24,2%)
ТИА	25 (12,6%)
Преходящая слепота	3 (1,5%)
Мочевая кислота, мг/дл	5,6 $\pm$ 1,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 $\pm$ 1,6
Триглицериды, ммоль/л	1,69 $\pm$ 0,42
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,4
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,96 $\pm$ 0,14
Креатинин, мкмоль/л	97,2 $\pm$ 35,3

Таблица 2

Анатомические и морфологические характеристики поражений

	n=198
Стеноз $>70\%$	174 (87,9%)
Контралатеральный стеноз $>50\%$	34 (17,2%)
Контралатеральная окклюзия	12 (6,1%)
Использование системы защиты головного мозга	198 (100%)
Дистальная система протекции	179 (90,5%)
Проксимальная система протекции	19 (9,5%)
Проведение преддилатации	60 (30,3%)
Проведение постдилатации	119 (60,1%)
“Закрытый” дизайн ячейки стента	138 (69,7%)
“Открытый” дизайн ячейки стента	22 (11,1%)
“Комбинированный” дизайн стента	38 (19,2%)
Протяженность поражения, средняя, мм	10
Осложненная бляшка	39 (20%)
Наличие пристеночного тромбоза	5 (2,5%)
Остаточный стеноз $<30\%$	42 (21,2%)

лице 1. Можно видеть, что 76 (38,4%) пациентов были с “симптомным” поражением каротидного русла (48 пациентов с ОНМК, 25 пациентов с ТИА, 3 пациента с “преходящей слепотой” в течение последних 6 мес.). Возраст 46% (n=91) был >70 лет. Анатомические и морфологические характеристики поражений представлены в таблице 2, всем больным операция проводилась с использованием систем защиты головного мозга. У 34 (17,2%) пациентов наблюдалось $>50\%$ стенозирование сонной артерии на контралатеральной стороне. У 39 (20%) пациен-

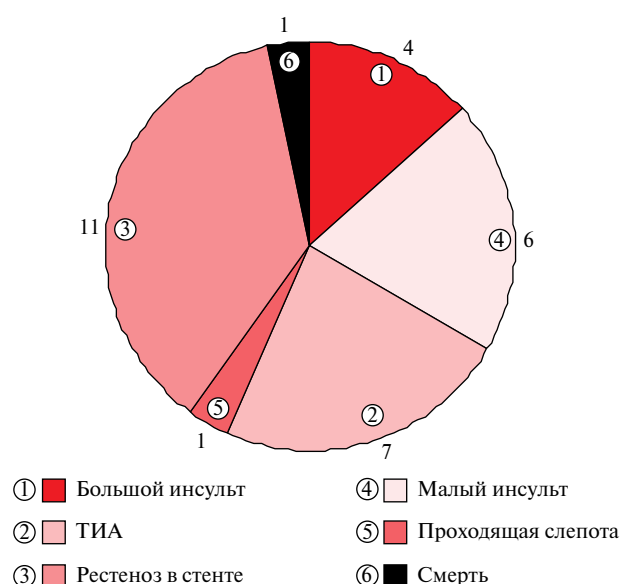


Рис. 1 Структура осложнений (12 мес.).

тов было отмечено наличие осложненного характера бляшки (неровные изъязвленные края стеноза, просветление и “затекание” контрастного вещества под бляшку по данным ангиографии), у 42 (21,2%) пациентов была применена так называемая “щадящая” стратегия, при которой вмешательство было

завершено с остаточными незначительными стенозами (<30%), что согласовывается с клиническими рекомендациями по техническому выполнению КАС. Число крупных неблагоприятных клинических событий в течение 12 мес. наблюдения составило 9,6%, среди которых 4 (2%) больших и 6 (3%) малых инсультов, 7 (3,5%) транзиторных ишемических атак, у одного (0,5%) пациента развилась “проходящая слепота” и один (0,5%) пациент умер в отдаленном периоде наблюдения от ОНМК в целевом артериальном бассейне. Также у 11 (5,6%) пациентов был верифицирован рестеноз в стенке >50% через 12 мес. наблюдения (рисунок 1).

Однофакторный анализ был использован для определения взаимосвязи клинических, анатомических, морфологических и технических характеристик с развитием неблагоприятных клинических событий (таблица 3) и рестеноза в стенке через 12 мес. после вмешательства (таблица 4). Многофакторный анализ показал, что на отдаленные результаты достоверно влияли возраст пациентов >70 лет (ОШ=1,27, 95% ДИ: 1,07-1,61; $p=0,01$) использование стентов с “открытым” дизайном (ОШ=1,02, 95% ДИ: 1,01-1,03; $p=0,03$), наличие контралатерального стенозирования (ОШ=1,28, 95% ДИ: 1,05-1,57; $p=0,01$), протяженность поражения >15 мм (ОШ=1,46, 95% ДИ: 1,12-1,9; $p=0,01$), остаточный

Таблица 3

Сравнение характеристик пациентов с MACCE и без MACCE

	MACCE, n=19	Нет MACCE, n=179	p
Возраст, годы	73,4±6,8	67,9±8,6	
Возраст >70 лет	16 (84,2%)	92 (51,4%)	0,04
Женщины	12 (63,2%)	43 (24,1%)	0,01
Артериальная гипертензия	16 (84,2%)	153 (85,5%)	0,72
Сахарный диабет	12 (63,2%)	42 (23,5%)	0,04
Курение	9 (47,4%)	88 (49,2%)	0,83
Поражение коронарных артерий	4 (21%)	44 (24,6)	0,73
Поражение периферических артерий	2 (10,5%)	17 (9,5%)	0,62
ХСН	4 (21%)	9 (5%)	0,21
Симптомное поражение каротидных артерий	11 (57,9%)	65 (36,3%)	0,31
Стеноз >90%	8 (42,1%)	29 (16,2%)	0,28
Контралатеральный стеноз >50%	14 (73,7%)	20 (11,2%)	0,01
Контралатеральная окклюзия	3 (15,8%)	9 (5%)	0,17
Использование системы защиты головного мозга			
Дистальная система протекции	18 (94,7%)	161 (89,9%)	0,49
Проксимальная система протекции	1 (5,3%)	18 (10,1%)	0,22
Проведение преддилатации	6 (31,6%)	54 (30,2%)	0,91
Проведение постдилатации	15 (78,9%)	104 (58,1%)	0,87
“Закрытый” дизайн стента	7 (36,8%)	131 (73,2%)	0,24
“Открытый” дизайн стента	10 (52,6%)	12 (6,7%)	0,02
“Комбинированный” дизайн стента	2 (10,5%)	36 (20,1%)	0,43
Протяженность поражения >15 мм	7 (36,8%)	9 (5%)	0,01
Осложненная бляшка	15 (78,9%)	24 (13,4%)	<0,01
Наличие пристеночного тромбоза	2 (10,5%)	3 (1,7%)	0,07
Остаточный стеноз <30%	15 (78,9%)	27 (15,1%)	<0,01

Таблица 4

Сравнение характеристик пациентов с рестенозом и без рестеноза

	Есть рестеноз, n=11	Нет рестеноза, n=187	p
Сахарный диабет	2 (18,2%)	52 (27,8%)	0,64
Курение	4 (36,4%)	93 (49,7%)	0,58
Симптомное поражение каротидных артерий	4 (36,4%)	68 (36,3%)	0,88
Стеноз >90%	4 (36,4%)	33 (17,6%)	0,08
Выраженный кальциноз бляшки	9 (81,9%)	27 (14,4%)	<0,01
“Закрытый” дизайн стента	7 (63,3%)	131 (70%)	0,38
“Открытый” дизайн стента	2 (18,2%)	20 (10,7%)	0,28
“Комбинированный” дизайн стента	2 (18,2%)	36 (19,2%)	0,43
Протяженность поражения >15 мм	1 (9,1%)	15 (8%)	0,58
Осложненная бляшка	2 (18,2%)	37 (19,8%)	0,73
Остаточный стеноз <30%	9 (81,9%)	33 (17,6%)	<0,01

MACCE

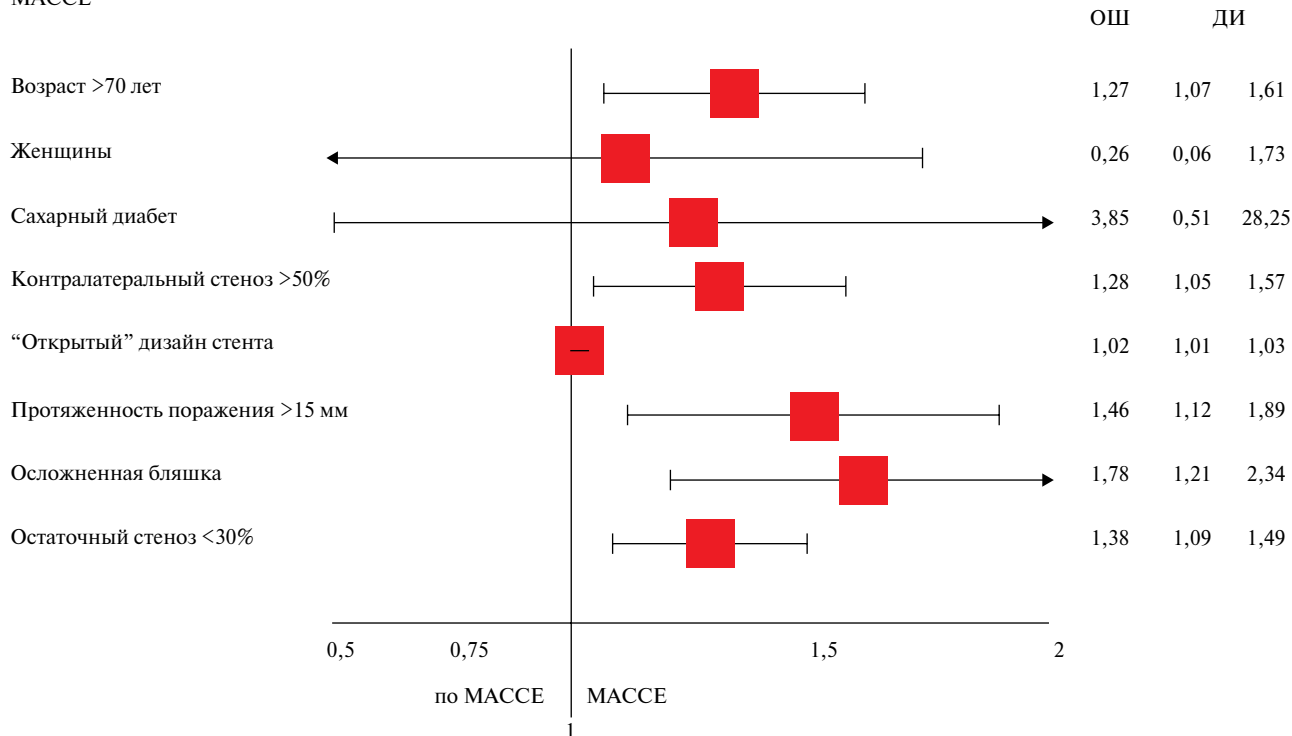


Рис. 2 Независимые факторы риска, связанные с развитием неблагоприятных клинических событий (многофакторный анализ).

стеноз до 30% (ОШ=1,38, 95% ДИ: 1,09-1,49; $p=0,01$) а также осложненный характер атеросклеротической бляшки (ОШ=1,78, 95% ДИ: 1,21-2,34; $p=0,01$) (рисунок 2). На развитие рестеноза в стенте достоверно влияли такие факторы, как наличие остаточного стеноза <30% по результатам стентирования сонной артерии (ОШ=1,27, 95% ДИ: 1,1-1,65; $p=0,02$) и выраженный кальциноз бляшки (ОШ=1,24, 95% ДИ: 1,04-1,31; $p=0,02$).

Обсуждение

В настоящем исследовании, включавшем 198 пациентов, выявлено, что с повышенным риском развития неблагоприятных клинических событий

сопряжены следующие характеристики: возраст, наличие контралатерального поражения, “открытый” дизайн ячейки стентов, морфология бляшки. Частота 12-месячных осложнений в представленном исследовании составила 9,6%, что соответствует общемировым показателям. Так, например, в исследованиях ARCHer (ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-Risk patients), BEACH (Boston Scientific EPI-A Carotid Stenting Trial for High Risk Surgical Patients), SAPHIRE, частота развития MACCE (Major adverse cardiac and cerebrovascular events) составила 9,6%, 9,1%, 9,9%, соответственно [7-9]. Немаловажную роль в развитии неблагоприятных событий могут играть клинические, анатомо-

морфологические, а также технические факторы. В исследовании Lee HJ, et al. [10] было показано, что рутинное использование стентов с “открытым” дизайном ячеек достоверно увеличивает число интраоперационных неврологических событий. В настоящем исследовании при многофакторном анализе также была показана взаимосвязь этого фактора с развитием неблагоприятных клинических событий. На наш взгляд, в настоящее время использование стентов с “открытым” дизайном ячейки целесообразно лишь в редких случаях выраженного извитого поражения, в анатомических условиях которого более гибкий дизайн стента позволяет принять извитую форму сосуда и не менять его геометрию. Кроме того, по данным представленного исследования было выявлено, что протяженность поражения >15 мм и осложненный характер атеросклеротической бляшки являются независимыми предикторами развития неблагоприятных клинических событий. Связано это с большим объемом атеросклеротической бляшки и большим риском развития интраоперационной микроэмболизации церебральных артерий у пациентов, которым вмешательство проводилось с использованием дистальной системы церебральной протекции, так называемых “ловушек”, вместимость которых ограничена, и, при эвакуации системы из артериального бассейна, не поместившиеся излишки частиц атеросклеротической бляшки током крови “вымываются” в церебральные артерии. Еще одним независимым фактором, увеличивающим число неблагоприятных клинических событий, стала, так называемая, “падающая” техника ангиопластики, при которой после имплантации стента, в случае остаточного стеноза <30%, принято вмешательство завершать, не прибегая к “агрессивной” постдилатации. Связано это с тем, что дилатация в зоне каротидного синуса зачастую сопровождается преходящей брадикардией с эпизодами асистолии и синкопальным состоянием пациента, что психологически сильно влияет на оперирующего хирурга. По данным исследования Harada K, et al. [11], дилатация в зоне стентирования достоверно увеличивает частоту микроэмболизаций и ухудшает прогноз у пациентов. Однако, по результатам представленного исследования, остаточный

стеноз до 30% (ОШ=1,38, 95% ДИ: 1,09-1,48; $p=0,01$) был независимым фактором повышения риска неблагоприятных клинических событий. Это может быть связано с технологическими характеристиками стентов, которые изготавливаются из сплава, содержащего нитинол, обладающий свойством “памяти формы”, и при его “недораскрытии” (на 30%), в послеоперационном периоде стент продолжает стремиться к раскрытию до заводских установочных размеров. В момент дораскрытия остаточная атеросклеротическая бляшка, покрытая стентом, может пролабировать через ячейки стента в просвет артерии и её разрушенные частицы могут вызывать эмболизацию артерий головного мозга с развитием неврологического дефицита. Подтверждением данной теории служит исследование Ruffino MA, et al. [12], в котором было показано появление новых микроочагов ишемии головного мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в период от 24 ч до 30 сут. после вмешательства [12, 13].

Также в настоящем исследовании было показано, что на развитие рестеноза в стенте достоверно влияли такие факторы, как наличие остаточного стеноза до 30% по результатам стентирования сонной артерии (ОШ=1,26, 95% ДИ: 1,09-1,64; $p=0,01$) и выраженный кальциноз бляшки (ОШ=1,24, 95% ДИ: 1,04-1,31; $p=0,02$), что также подтверждено в исследовании Daou B, et al. [14].

Заключение

Полученные результаты диктуют необходимость в более тщательной перипроцедуральной подготовке к эндоваскулярному вмешательству, и такие факторы, как использование стента с “открытым” дизайном ячеек, наличие контралатерального стенозирования, протяженность поражения >15 мм, а также наличие остаточного стеноза <30% по результатам стентирования сонной артерии могут быть связаны с повышенным риском неблагоприятных клинических событий.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160e236.
2. Shukurov FB, Bulgakova ES, Rudenko BA, et al. Modern advances in endovascular and surgical interventions for patients with carotid artery disease. *CardioSomatics*. 2017;8(1):104-8. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Руденко Б.А. и др. Современные достижения эндоваскулярных и хирургических вмешательств при стенозирующем поражении каротидных артерий. *CardioSomatics*. 2017;8(1):104-8.
3. Rots ML, Meershoek AJ, Bonati LH, et al. Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58:163-74. doi:10.1016/j.ejvs.2019.04.016.
4. Shukurov FB, Chigidinova DS, Bulgakova ES, et al. Treatment of Internal Carotid Artery Occlusion Using Proximal Cerebral Protection Device and its Effect on the Blood Pressure Dynamics.

- Clinical Case. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(2):266-71. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Чигидинова Д.С., Булгакова Е.С. и др. Лечение окклюзии внутренней сонной артерии с использованием проксимальной системы церебральной протекции, и ее влияние на динамику артериального давления. Клинический случай. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018;14(2):266-71. doi:10.20996/18196446-2018-14-2-266-271.
5. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2016;374:1021-31. doi:10.1056/NEJMoa1505215.
6. Shukurov FB, Bulgakova ES, Shapieva AN, et al. The dynamics of blood pressure within 12 months after carotid artery stenting in patients with stenotic carotid lesions. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):17-21. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Шапиева А.Н. и др. Динамика уровня артериального давления в течение 12 месяцев после каротидного стентирования у пациентов с стенозирующим поражением сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):17-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-17-21.
7. Gray WA, Hopkins N, Yadav SJ, et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: The ARCHEr results. JVS. 2007;45:1:226. doi:10.1016/j.jvs.2006.03.044.
8. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, et al. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: the BEACH trial 30 day results. Catheter Cardiovasc Interv. 2006 Apr;67(4):503-12. doi:10.1002/ccd.20689.
9. Hitinder SG, Yadav SJ, Fayad P, et al. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2008;358:1572-9. doi:10.1056/NEJMoa0708028.
10. Lee HJ, Chang FC, Luo CB, et al. Influence of stenting with open-cell stents vs close-cell stents on the outcomes of patients with bilateral carotid stenosis. J Chin Med Assoc. 2019 Jan;82(1):66-71. doi:10.1097/JCMA.0000000000000006.
11. Harada K, Kajihara M, Sankoda Y, et al. Efficacy of post-dilatation during carotid artery stenting for unstable plaque using closed-cell design stent evaluated by optical coherence tomography. J Neuroradiol. 2019 Nov;46(6):384-9. doi:10.1016/j.neurad.2019.03.006.
12. Ruffino MA, Faletti R, Fronda M, et al. Early Embolization After Carotid Artery Stenting with Mesh-Covered Stent: Role of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as Pre-procedural Predictor and Discriminant Between Intra- and Post-procedural Events. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Jun;42(6):812-9. doi:10.1007/s00270-019-02173-1.
13. Bulgakova ES, Shukurov FB, Rudenko BA, et al. The Incidence of the Ischemic Brain Microlesions after Carotid Artery Stenting. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(1):53-7. (In Russ.) Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А. и др. Частота возникновения ишемических микроочагов в веществе головного мозга при стентировании сонных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):53-7. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-53-57.
14. Daou B, Chalouhi N, Starke RM, et al. Predictors of restenosis after carotid artery stenting in 241 cases. J Neurointerv Surg. 2016 Jul;8(7):677-9. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011783.

Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе

Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить связь сыровоточного уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) с состоянием сосудистой стенки и минеральной плотностью кости (МПК) у женщин в постменопаузе.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 107 пациенток в возрасте 45–82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом. МПК исследовали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек оценивали с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации проводилась методом аппланационной тонометрии. Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. С помощью российской модели калькулятора FRAX® проведена оценка 10-летней вероятности перелома.

Результаты. Уровень NT-proBNP у женщин с длительностью постменопаузы >10 лет был достоверно выше, чем у пациенток с ранней постменопаузой <5 лет — 98,7 vs. 56,3 пг/мл ($p<0,001$), но независимая связь не была доказана в регрессионном анализе. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на ряд факторов (возраст, длительность менопаузы, систолическое артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, повышенный уровень С-реактивного белка и интерлейкина-6) был доказан независимый характер связи между следующими параметрами: NT-proBNP и толщина КИМ ($\beta=2,38$, $p<0,03$), NT-proBNP и СРПВ ($\beta=1,76$, $p<0,001$). Уровень NT-proBNP у пациенток с остеопорозом был достоверно выше, чем у женщин с нормальной костной массой ($p<0,01$). Отмечена отрицательная корреляционная связь между

NT-proBNP и МПК проксимального отдела бедра ($r=-0,26$, $p<0,05$), в то время как связь между МПК в поясничных позвонках L1–L4 и NT-proBNP не достигла достоверности. В многофакторном регрессионном анализе эта связь не была подтверждена. Отмечалась положительная корреляционная связь между сердечно-сосудистым риском (SCORE) и NT-proBNP ($r=0,28$, $p<0,001$). Уровни NT-proBNP не различались у женщин с высокой и низкой 10-летней вероятностью как основных остеопоротических переломов, так и переломов бедра.

Заключение. Продемонстрирована независимая связь NT-proBNP с показателями сосудистой жесткости и доклинического атеросклероза: толщиной КИМ и СРПВ, что свидетельствует о возможном участии данного маркера в развитии атеросклероза. Ассоциация повышенного NT-proBNP с остеопорозом достоверна, но не носит независимого характера и, по-видимому, связана с другими факторами.

Ключевые слова: N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа, доклинический атеросклероз, сосудистая жесткость, минеральная плотность кости, женщины в постменопаузе.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 22/04-2020



Для цитирования: Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа в зависимости от состояния сосудистой стенки и костной массы у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2542. doi:10.15829/1728-8800-2020-2542

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (499) 553-67-51, +7 (916) 672-40-23

[Скрипникова И. А.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Алиханова Н. А. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-7426-7179, Яралиева Э. К. — аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Мягкова М. А. — н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Новиков В. Е. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0364-0831, Выгодин В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular wall condition and bone mass in postmenopausal women

Skripnikova I. A., Alikhanova N. A., Yarialieva E. K., Myagkova M. A., Novikov V. E., Vygodin V. A., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the relationship of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with vascular wall condition and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

Material and methods. The cross-sectional study included 107 outpatients aged 45–82 years who signed informed consent. The inclusion criterion was a menopause during ≥ 1 year. The level of serum NT-proBNP was determined by electrochemiluminescence. BMD was assessed by dual energy x-ray absorptiometry. Intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques were evaluated using carotid duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index were estimated by applanation tonometry. To assess 10-year cardiovascular risk, the SCORE high-risk charts were used. Using the Russian model of FRAX® score, 10-year fracture risk was assessed.

Results. NT-proBNP level in women with postmenopause >10 years was significantly higher than in those with postmenopause <5 years — 98,7 vs 56,3 pg/ml ($p<0,001$), but there was no independent relationship according to the regression analysis. According to multivariate regression analysis adjusted for age, menopause duration, systolic blood pressure, hypercholesterolemia, smoking, elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels, there were independent relationship between the following parameters: NT-proBNP and IMT ($\beta=2,38$, $p<0,03$), NT-proBNP and PWV ($\beta=1,76$, $p<0,001$). NT-proBNP level in patients with osteoporosis was significantly higher than in women with normal bone mass ($p<0,01$). A negative correlation was observed between NT-proBNP and BMD of the proximal femur ($r=-0,26$, $p<0,05$), while the relationship between BMD of the lumbar vertebrae (L1–L4) and NT-proBNP did not reach significance. In multivariate regression analysis, this relationship has not been confirmed. A positive correlation was obtained between cardiovascular risk (SCORE) and NT-proBNP levels ($r=0,28$, $p<0,001$). NT-proBNP levels did not differ in

women with a high and low 10-year risk of both major osteoporotic fractures and femoral fractures.

Conclusion. An independent relationship of NT-proBNP with vascular stiffness and preclinical atherosclerosis was demonstrated: IMT and PWV. This indicates the participation of NT-proBNP in the atherosclerosis development. The association of elevated NT-proBNP levels with osteoporosis is significant, but not independent, and is apparently related to other factors.

Key words: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, preclinical atherosclerosis, vascular stiffness, bone mineral density, postmenopausal women.

Relationships and Activities: not.

Skripnikova I. A. * ORCID: 0000-0002-1763-0725, Alikhanova N. A. ORCID: 0000-0001-7426-7179, Yarialieva E. K. ORCID: 0000-0003-0700-9967, Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Novikov V. E. ORCID: 0000-0003-0364-0831, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ISkrpnikova@gnicpm.ru

Received: 07/04-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 22/04-2020

For citation: Skripnikova I. A., Alikhanova N. A., Yarialieva E. K., Myagkova M. A., Novikov V. E., Vygodin V. A., Drapkina O. M. The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide depending on vascular wall condition and bone mass in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2542. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2542.

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, КИМ — комплекс интима-медиа, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОШ — отношение шансов, ПОБ — проксимальный отдел бедра, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ-АС — сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШБ — шейка бедра, NT-proBNP — N-terminal pro b-type natriuretic peptide (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа), FRAX® — fracture risk assessment tool (калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов), SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation (калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий).

Остеопороз (ОП) относится к хроническим неинфекционным заболеваниям, характеризующимся высокой коморбидностью. В настоящее время обнаружены общие звенья патогенеза между сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (ССЗ-АС), и ОП. Изучались ассоциации низкой костной массы с ишемической болезнью сердца, геморрагическим и ишемическим инсультами, заболеваниями периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. В недавних работах была показана независимая связь между суррогатными доклиническими маркерами ССЗ-АС и ОП: сосудистой кальцификацией или жесткостью сосудистой стенки и низкой минеральной плотностью кости (МПК) [3–5]. Причем, нарушения костного обмена чаще выявлялись у пациентов с тяжелыми и длительно

текущими заболеваниями [6]. Высокая и постоянно растущая распространенность ССЗ-АС и ОП, а также анализ современных тенденций старения населения обуславливают возрастающую потребность в разработке мер раннего выявления сочетанных заболеваний, основанных на использовании простых и доступных инструментов оценки риска и субклинических маркеров. Однако последние исследования свидетельствуют о недостаточной значимости уровня традиционных факторов риска, таких как артериальное давление и уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности для прогноза ишемической болезни сердца и инсульта, а также МПК для оценки риска переломов, поэтому продолжается поиск новых маркеров и мишеней, воздействие на которые даст возможность снизить риски развития этих заболеваний.

Современная стратегия профилактики как сердечно-сосудистых осложнений, так и переломов основывается на раннем выявлении лиц с высокой вероятностью их развития, а также на своевременной коррекции факторов риска [7, 8]. Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation — калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий) и алгоритм FRAX® (fracture risk assessment tool — калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов) на сегодняшний день представляют собой важные инструменты оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) и риска переломов, однако чувствительность этих методов тоже невысока. К тому же алгоритм FRAX® в отличие от SCORE не входит в систематический скрининг населения РФ и в настоящее время не так активно применяется в первичном звене здравоохранения, т.к. в России проблема ОП не признана социально значимой, и профилактика переломов не является приоритетной задачей. Вместе с тем, в ряде исследований показана связь между рисками осложнений атеросклероза (АС) и ОП (SCORE и FRAX®) как у мужчин, так и у женщин [9–11]. В то же время продолжается поиск новых общих предикторов развития ССЗ-АС и ОП.

N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) представляет собой пептид, максимальное количество которого образуется в предсердиях и желудочках сердца и в эндотелиальных клетках сосудов [12]. Повышенный уровень NT-proBNP является характерным признаком ХСН, поскольку регулируется механическим растяжением кардиомиоцитов вследствие повышения давления и растяжения полостей сердца. Однако гиперсекреция пептида также может повышаться с возрастом, на фоне ишемии миокарда, и ассоциироваться с некоторыми маркерами: провоспалительными цитокинами, эндотелином-1, норэпинефрином [13, 14]. Показана ассоциация NT-proBNP с развитием и прогрессированием АС [15, 16]. В сравнительно недавних исследованиях описан подавляющий эффект NT-proBNP на ренин-ангиотензиновую систему и потенциальное липолитическое действие на жировую ткань [17, 18]. Предполагают, что опосредовано через эти механизмы NT-proBNP может влиять на ремоделирование костной ткани и стимулировать процесс резорбции.

Учитывая, что АС и ОП в дебюте протекают бессимптомно и зачастую диагностируются только при появлении серьезных осложнений, определяющих высокий риск фатальных событий, можно предположить, что своевременная оценка рисков и обнаружение дополнительных общих маркеров осложнений АС и ОП позволят разработать стратегии, направленные на раннее выявление сочетанной патологии, и адаптировать профилактические мероприятия для коморбидных состояний.

Цель исследования — оценить связь сыровороточного уровня NT-proBNP с состоянием сосудистой стенки и МПК у женщин в постменопаузе.

Материал и методы

Настоящее исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В одномоментное исследование включено 107 пациенток в возрасте 45–82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие.

Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями АС, злокачественными заболеваниями, заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиплипидемические средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные и петлевые диуретики. Критерием не включения также была ХСН, диагностируемая на основании рекомендаций Российского кардиологического общества 2018г [19]. Всем женщинам проводили клинко-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях. У всех пациенток оценивались факторы ССР.

Уровень NT-proBNP определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Roche Diagnostic, Германия). Единицы измерения пг/мл.

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W, США) в поясничных позвонках (L1–L4), шейки бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см^2), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, за остеопению принимался уровень Т-критерия от -1 до $-2,5\text{SD}$, за ОП — Т-критерий $-2,5\text{SD}$ и ниже.

Толщину комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АСБ) определяли с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. Значения $>0,9$ мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ $>1,5$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм по сравнению с таковой в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АСБ.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации (ИА) проводилась методом апplanationной тонометрии на приборе Sphygmo Cor (AtCorMedical, Австралия). СРПВ ≥ 10 м/с считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости.

Для оценки суммарного ССР в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ-АС. Риск $<1\%$ считался низким, в пределах $>1\%$ и $<5\%$ — умеренным, в пределах $>5\%$ и $<10\%$ — высоким, $>10\%$ — очень высоким.

С помощью российской модели калькулятора FRAX® проведена оценка 10-летней вероятности перелома (в свободном доступе на сайте Шеффилдского Университета (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t -критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки отношения шансов (ОШ) клинично-инструментальных и лабораторных показателей в изменении костной массы и эластичности сосудов было использовано регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $58,9 \pm 8,9$ лет, средняя продолжительность постменопаузального периода — $9,3 \pm 0,8$ лет. Избыточная масса тела отмечалась у 61 (57%) пациентки, ожирение — у 24 (22%). Артериальная гипертензия 1 степени была выявлена у 30 (28%) женщин, не принимавших регулярно гипотензивные препараты. Курили в настоящее время 18 (16%) пациенток. Повышенные уровни общего ХС обнаружены у 76 (71%) лиц, ХС липопротеинов низкой плотности — у 80 (74%), триглицеридов — у 14 (13%) пациенток, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности — у 33 (30%) лиц. Умеренная гипергликемия натощак отмечена у 12 (11%) пациенток. Повышение уровня гликозилированного гемоглобина отмечалось у 3 (2,5%) женщин. Характеристика клинично-инструментальных показателей представлена в таблице 1.

В зависимости от продолжительности постменопаузального периода распределение женщин было следующим: <5 лет — 43 (40%), от 5 до 10 лет — 29 (27%), >10 лет — 35 (33%). С увеличением продолжительности менопаузы независимо от возраста отмечалось постепенное повышение показателей

Таблица 1

Клинично-инструментальная характеристика пациентов

Параметры (n=107)	$M \pm SD$
Возраст (лет)	$58,9 \pm 8,9$
Длительность менопаузы (лет)	$9,3 \pm 0,8$
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$27,3 \pm 4,6$
ОТ (см)	$86,2 \pm 11,4$
ОБ (см)	$104,8 \pm 8,3$
САД (мм рт.ст.)	$127,4 \pm 17,4$
ДАД (мм рт.ст.)	$78,8 \pm 9,8$
СРПВ (м/с)	$11,5 \pm 2,4$
ИА (%)	$27,8 \pm 9,8$
КИМ (мм)	$0,78 \pm 0,2$
МПК L1-L4 ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,910 \pm 0,2$
МПК ШБ ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,743 \pm 0,1$
МПК ПОБ ($\text{г}/\text{см}^2$)	$0,893 \pm 0,1$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, увеличение количества АСБ и снижение МПК во всех измеренных отделах скелета. Уровень NT-proBNP у женщин с длительностью постменопаузы >10 лет был достоверно выше, чем у пациенток с ранней постменопаузой до 5 лет — $98,7$ vs $56,3$ пг/мл ($p < 0,001$), но независимая связь не была доказана в регрессионном анализе.

В общей группе ОП был диагностирован у 27 пациенток (25%), остеопения — у 38 (36%), нормальный уровень МПК — у 42 (39%).

Анализ показателей сосудистой жесткости у женщин с разной МПК показал, что пациентки с ОП имели более высокие показатели СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,01$), толщины КИМ ($p < 0,05$), чем женщины с нормальной костной массой. АСБ встречались в два раза чаще у пациенток с низкой костной массой, чем при нормальной МПК (94% vs 46% , $p < 0,05$). Уровень NT-proBNP у пациенток с ОП был достоверно выше, чем у женщин с нормальной костной массой ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы

Показатели	Норма (I) (n=42)	Остеопения (II) (n=38)	Остеопороз (III) (n=27)	p
NT-proBNP	$64,3 \pm 38,4$	$71,5 \pm 48,2$	$93,7 \pm 38,9$	(I-II) — нд; (I-III) $< 0,01$
ИА (%)	$23,5 \pm 10,5$	$30,3 \pm 8,6$	$31,5 \pm 7,9$	(I-II) $< 0,05$; (I-III) $< 0,01$
СРПВ (м/с)	$10,52 \pm 0,3$	$11,8 \pm 0,5$	$11,9 \pm 0,4$	(I-II) — нд; (I-III) $< 0,05$
КИМ (мм)	$0,72 \pm 0,15$	$0,78 \pm 0,17$	$0,83 \pm 0,17$	(I-II) — нд; (I-III) $< 0,05$
Наличие АСБ (% пациентов)	$0,82 \pm 1,12$ 46	$1,76 \pm 1,50$ 64	$2,26 \pm 1,40$ 94	(I-II) — нд; (I-III) $< 0,05$ (I-II) — нд; (I-III) $< 0,05$

Примечание: p — статистическая достоверность различий, нд — недостоверно.

Повышенный уровень NT-proBNP (≥ 125 пг/мл) отмечался у 25 (7,5%) женщин. Показатели сосудистой жесткости прямо коррелировали с NT-proBNP: толщина КИМ ($r=0,32$, $p<0,001$), ИА ($r=0,20$, $p<0,05$), СРПВ ($r=0,29$, $p<0,05$). Шансы утолщения КИМ увеличиваются в 10 раз — отношение шансов (ОШ) 10,8, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,9–54, а вероятность увеличения СРПВ — в 6 раз (ОШ 5,9, 95% ДИ: 2,1–17) при повышенном NT-proBNP. В многофакторном регрессионном анализе с поправкой на ряд факторов (возраст, длительность менопаузы, систолическое артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, повышенный уровень С-реактивного белка и интерлейкина-6) был доказан независимый характер связи между следующими параметрами: NT-proBNP и толщиной КИМ ($\beta=2,38$, $p<0,03$), NT-proBNP и СРПВ ($\beta=1,76$, $p<0,001$).

Отмечена отрицательная корреляционная связь между NT-proBNP и МПК ПОБ ($r=-0,26$, $p<0,05$), МПК ШБ ($r=-0,31$, $p<0,01$), в то время как связь между МПК в поясничных позвонках L1–L4 и NT-proBNP не достигла достоверности. Шанс выявления высокого уровня NT-proBNP повышался 4 раза у пациенток с ОП (ОШ 4,07; 95% ДИ: 2,58–6,41), в то время как у женщин с небольшим снижением костной массы, соответствующим остеопении, достоверного повышения NT-proBNP не выявлено. Однако при многофакторном регрессионном анализе связь между NT-proBNP и МПК не нашла своего подтверждения.

Отмечалась положительная корреляционная связь между ССР (SCORE) и NT-proBNP ($r=0,28$, $p<0,001$). Уровни NT-proBNP не различались у женщин с высокой и низкой 10-летней вероятностью как основных остеопоротических переломов, так и переломов бедра.

Обсуждение

В представленном исследовании у относительно здоровых женщин без клинических проявлений АС и ХСН повышенный уровень NT-proBNP выявлен у 7,5% женщин, что согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о возможности повышения этого маркера с возрастом, несмотря на высокую специфичность при ХСН [13]. Более того, обнаружено повышение NT-proBNP с увеличением продолжительности менопаузы, но независимый характер этой связи не подтвержден. По-видимому, возраст и возможно наличие хронических воспалительных и невоспалительных заболеваний, которые не исключались в данном исследовании, вносят более весомый вклад в повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови [20].

Полученные результаты свидетельствуют о положительной связи между показателями толщины КИМ, СРПВ и уровнем NT-proBNP ($r=0,32$,

$p<0,001$; $r=0,29$, $p<0,05$, соответственно), которая была подтверждена в регрессионном анализе. Корреляция между концентрацией NT-proBNP и толщиной КИМ подтверждена в исследовании Zhou W, et al [21]. В другом одномоментном исследовании сосудистой жесткости центрального и периферического артериального русла, в которое было включено >3 тыс. пожилых пациентов без клинических признаков АС, показана строгая ассоциация СРПВ центрального сегмента с NT-proBNP и отсутствие ее с тропонином. Авторы придерживались концепции, что сосудистая жесткость в большей степени ассоциирована с миокардиальным стрессом, а не с повреждением миокарда [22].

В представленной работе пациентки с ОП имели более высокие показатели СРПВ ($p<0,05$), ИА ($p<0,01$), толщины КИМ ($p<0,05$), а АСБ встречались у них в два раза чаще, чем при нормальной МПК — 94% vs 46% ($p<0,05$), что согласуется с многими предыдущими отечественными и зарубежными исследованиями [3–5]. Уровень NT-proBNP у пациенток с ОП был в 4 раза выше, чем у женщин с нормальной костной массой, и отрицательно коррелировал с МПК ПОБ и ШБ. Однако в многофакторном регрессионном анализе независимая связь МПК с сывороточным уровнем NT-proBNP не была доказана. В единичных исследованиях, одно из которых было выполнено у пациентов с ХСН после трансплантации почки, была прослежена негативная связь между МПК позвоночника, ПОБ и уровнем в сыворотке крови NT-proBNP и подтверждена в регрессионном анализе. Авторы рассматривали NT-proBNP как независимый предиктор снижения костной массы и объясняли его воздействие на МПК через уменьшение липолиза и снижение подавляющего эффекта на ренин-ангиотензиновую систему, которая оптимизирует костное ремоделирование и способствует увеличению костной массы [23]. В другом исследовании была обнаружена прямая корреляционная связь общих маркеров интрамиокардиального и костного ремоделирования — карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PIP), отражающего синтез коллагена, и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (C1P), являющегося результатом деградации коллагена, с уровнем NT-proBNP и выраженностью ХСН, что подтверждает наличие патогенетической связи между развитием ОП и ХСН [24]. При оценке костной массы у пациентов с легочной гипертензией была показана связь с вторичным гиперпаратиреозом, но ассоциаций с NT-proBNP не выявлено [25].

Заключение

Повышенный уровень NT-proBNP у женщин в постменопаузе без клинических проявлений АС имел место в 7,5% случаев. Отмечалось повышение

концентрации NT-proBNP с возрастом и с увеличением продолжительности менопаузы. Продемонстрирована независимая связь NT-proBNP с показателями сосудистой жесткости и доклинического АС (толщиной КИМ и СРПВ), что свидетельствует о возможном участии этого маркера в развитии АС. Ассоциация повышенного NT-proBNP с ОП достоверна, но не носит независимого характера и, по-видимому, связана с другими факторами. Гипотеза,

об NT-proBNP как возможном общем маркере развития АС и ОП, в настоящей работе не получила подтверждения, однако результаты служат основанием для проведения дальнейших, более масштабных исследований.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl Lilian HD, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1): R5. doi:10.1186/ar3224.
- Fohtung RB, Brown DL, Koh WJH, et al. Bone mineral density and risk of heart failure in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004344. doi:10.1161/JAHA.116.004344.
- Mangiafico RA, Alagona C, Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:49-56. doi:10.1007/s00198-007-0438-5.
- Varri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women: the ostpre-bba study. *Maturitas*. 2014;78(4):304-9. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
- Alihanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. (In Russ.) Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):51-6. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
- Larina VR, Raspopova TN. bone Mineral density and bone metabolism in chronic heart failure. *Kardiologia*. 2016;56(7):17-24. (In Russ.) Ларина В.Р., Располова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2016;56(7):17-24. doi:10.18565/cardio.2016.713-24.
- Mel'nicenko GA, Belaya ZHe, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Highosteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women. *Bone*. 2013;52:120-5. doi:10.1016/j.bone.2012.09.02.
- Myagkova MA, Skripnikova IA, Kosmatova OV, et al. Association of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) among the urban population of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):108-16. (In Russ.) Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Косматова О.В. и др. Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):108-16. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-108-116.
- Kawińska-Hamala A, Kawiński A, Stanek K, et al. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases and 10-year osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska*. 2017;68 (4):390-7. doi:10.5603/EP.a2017.0030.
- Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal ProB-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:645-54. doi:10.1210/endo.141.12.7847.
- Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976-82. doi:10.1016/s0735-1097(02)02059-4.
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177-87. doi:10.1161/circulationaha.109.884866.
- Gan L, Feng C, Liu C, et al. Association between serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels and characteristics of coronary atherosclerotic plaque detected by coronary computed tomography angiography. *Exp Ther Med*. 2016;12(2):667-75. doi:10.3892/etm.2016.3371.
- Odden MC, Shlipak MG, Whitson HE, et al. Risk factors for cardiovascular diseases across the spectrum of older age: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):336-42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.012.
- Beleigoli AM, Diniz MF, Ribeiro AL. Natriuretic peptides: linking heart and adipose tissue in obesity and related conditions: asystematic review. *Obes Rev*. 2009;10:617-626. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00624.x.
- Loncar G, Fülster S, von Haehling S, et al. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;162:77. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.079.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologia*. 2017;58:8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества 2018г. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2017;58:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Passino C, Polletti R, Fontana M, et al. Clinical relevance of non-cardiac determinants of natriuretic peptide levels. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1515-23. doi:10.1515/CCLM.2008.293.
- Zhou W, Ni Z, Yu Z, et al. Brain natriuretic peptide is related to carotid plaques and predicts atherosclerosis in predialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23:539-44. doi:10.1016/j.ejim.2012.06.001.
- Liu S, Kim ED, Wu A, et al. Central and peripheral pulse wave velocity and subclinical myocardial stress and damage in older adults. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212892. doi:10.1371/journal.pone.0212892. eCollection 2019.
- Lee MC, Lee CL, Shih GJ, et al. N-terminal pro B-type peptide is inversely related to bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2014;46:3443-47. doi:10.1016/j.transproceed.2014.06.077.
- Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, et al. Association Between Elevated Fibrosis Markers and Heart Failure in the Elderly. *The Cardiovascular Health Study. Circ Heart Fail*. 2009;2:303-10. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.828343.
- Ulrich S, Hersberger M, Fischler M, et al. Bone Mineral Density and Secondary Hyperparathyroidism in Pulmonary Hypertension. *The Open Respiratory Medicine J*. 2009;3:53-60. doi:10.2174/1874306400903010053.

Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Толмачева А. В.

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

Результаты динамики уровня гепсидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и не позволяют дать ответ о его влиянии на прогрессирование полиорганной недостаточности. Так как показатели индекса MELD-XI (Model of End-stage Liver Disease excluding INR) отражают степень дисфункции печени и почек, было предположено наличие взаимосвязей данных маркеров при декомпенсации ХСН.

Цель. Оценить значения шкалы MELD-XI и уровни сывороточного гепсидина у больных с декомпенсацией ХСН с разными показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин; средний возраст $72,3 \pm 11,7$ лет), госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН. Больные были разделены на три группы: с низкой (ХСНпФВ) ($n=20$), промежуточной (ХСНмФВ) ($n=23$) и сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) ($n=24$). При поступлении у всех больных наряду с общеклиническим обследованием проведено определение гепсидина-25 методом твердофазного иммуноферментного анализа, а также расчет шкалы MELD-XI. Статистическая оценка проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0.

Результаты. Уровень гепсидина в группе ХСНпФВ — $31,63$ нг/мл [$22,0$; $71,6$] был значительно выше, чем при ХСНмФВ — $23,89$ нг/мл [$21,1$; $27,9$], ($p<0,05$) и ХСНсФВ — $26,91$ нг/мл [$18,6$; $31,1$], ($p<0,05$). При ХСНсФВ выявлены корреляции уровня гепсидина с индексом массы тела ($r=0,47$, $p<0,05$) и наличием хронических бронхообструктивных заболеваний ($r=0,44$, $p<0,05$). В группе ХСНпФВ выявлена корреляция уровня гепсидина с наличием значимых нарушений ритма сердца ($r=0,61$, $p<0,05$). При этом уровень MELD-XI значительно возрастал в группах от $9,44 \pm 3,96$ при ХСНсФВ, $11,53 \pm 3,82$ при

ХСНпФВ до $14,3 \pm 4,3$ при ХСНмФВ ($p<0,005$) и была выявлена корреляция индекса MELD-XI уровнем гепсидина ($r=0,3$, $p<0,05$) и с ФВ ($r=-0,43$, $p<0,0003$). Больные, набравшие $>10,4$ баллов по шкале MELD-XI, чаще имели III-IV функциональные классы (по NYHA) и ХСНпФВ и значительно более высокий уровень гепсидина, а также чаще страдали хронической болезнью почек ($p<0,05$ для всех сравнений).

Заключение. Уровень гепсидина и индекс фиброза печени MELD-XI у больных с декомпенсацией ХСН находятся в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ. Имеется прямая связь уровней гепсидина с другими клиническими параметрами: индексом массы тела, наличием бронхообструктивных заболеваний, нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гепсидин, шкала MELD-XI.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/03-2020

Рецензия получена 09/04-2020

Принята к публикации 25/05-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Толмачева А. В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2529. doi:10.15829/1728-8800-2020-2529

Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Stolbova S. K., Tolmacheva A. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Data on the changes in hepcidin levels in heart failure (HF) patients are contradictory and do not give an answer about its effect on the progression of multiple organ failure. Since the model of end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) reflects the severity of liver and kidney dysfunction, these markers have been suggested to be associated with decompensated HF. **Aim.** To assess the MELD-XI score and serum hepcidin levels in patients with decompensated HF with different values of left ventricular ejection fraction (EF).

Material and methods. The study included 68 patients (29 women, 39 men; mean age $72,3 \pm 11,7$ years) hospitalized due to decompensated HF. Patients were divided into three groups: reduced (HFrEF) ($n=20$), mid-range (HFmrEF) ($n=23$), and preserved EF (HFpEF) ($n=24$). Upon admission, along with standard diagnostic tests, all patients were examined for hepcidin-25 levels by enzyme-linked immunosorbent assay. MELD-XI score was calculated. Statistical processing was carried out using the software package Statistica 8.0.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (925) 519-56-50

e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru

[Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А.* — к. м. н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Столбова С. К. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-6686-099X, Толмачева А. В. — студент, ORCID 0000-0001-6319-4162].

Results. Hepcidin levels in the HFrEF group (31,63 ng/ml [22,0; 71,6]) were significantly higher than in the HFmrEF (23,89 ng/ml [21,1; 27,9]) ($p<0,05$) and HFpEF (26,91 ng/ml [18,6; 31,1]) ($p<0,05$) groups. In HFpEF, there was a correlation of hepcidin level with body mass index ($r=0,47$, $p<0,05$) and chronic obstructive airway diseases ($r=0,44$, $p<0,05$). A correlation of hepcidin level with significant cardiac arrhythmias ($r=0,61$, $p<0,05$) was revealed in HFmrEF patients. MELD-XI score were significantly increased from $9,44\pm3,96$ for HFpEF and $11,53\pm3,82$ for HFmrEF to $14,3\pm4,3$ for HFrEF ($p<0,005$). We also revealed correlation of MELD-XI score with hepcidin levels ($r=0,3$, $p<0,05$) and EF ($r=-0,43$, $p<0,0003$). Patients with a MELD-XI score of $>10,4$ were more likely to have NYHA class III-IV HF, HFrEF and significantly higher levels of hepcidin ($p<0,05$ for all). These patients were also more likely to have chronic kidney disease ($p<0,05$).

Conclusion. Hepcidin level and MELD-XI score in patients with decompensated HF are inversely related to left ventricular EF. There is a direct relationship between hepcidin levels and other clinical parameters: body mass index, the presence of chronic obstructive airway diseases and cardiac arrhythmias.

Key words: heart failure, hepcidin, MELD-XI score.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Stolbova S.K. ORCID: 0000-0002-6686-099X, Tolmacheva A.V. ORCID 0000-0001-6319-4162.

*Corresponding author:
dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received: 26/03-2020

Revision Received: 09/04-2020

Accepted: 25/05-2020

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Tolmacheva A.V. Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2529. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2529.

ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$), ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ ($40-50\%$), ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($>50\%$), MELD — Model of End-stage Liver Disease, MELD-XI — Model of End-stage Liver Disease eXcluding INR, NYHA — New-York Heart Association, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальным этапом любого сердечно-сосудистого заболевания, и, несмотря на модификацию стратегий лечения и профилактики, демонстрирующую свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, индивидуальный прогноз больных остается неблагоприятным [1-2]. Актуальность данной проблемы заставляет исследователей продолжать поиски новых диагностических и предикторных маркеров для персонализации тактики ведения пациентов.

На основании результатов ретроспективных наблюдений для пациентов были разработаны различные шкалы риска неблагоприятного исхода, основанные как на оценке функционального состояния пациентов, показателей внутрисердечной гемодинамики, получаемой терапии (шкалы MAGGIC (Meta Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), EFFECT (Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) и др.) [3-4], так и на анализе выраженности полиорганых нарушений, преимущественно гепаторенальных (шкала MELD и ее модификация MELD-XI) [5].

Предложенная первоначально для оценки риска развития выраженного фиброза и обусловленной им тяжелой печеночной недостаточности у пациентов с заболеваниями печени, преимущественно вирусной этиологии, шкала MELD (Model of End-stage Liver Disease), для расчета которой используются показатели общего билирубина, креатинина и международного нормализованного отношения (МНО), в последующем продемонстрировала воз-

можность своего применения в кардиологической практике. Причем ее модификация MELD-XI, из формулы которой исключен показатель МНО (Model of End-stage Liver Disease eXcluding INR), может быть с успехом использована у больных с ХСН, получающих терапию оральными антикоагулянтами. Применение шкалы MELD-XI — интегрального параметра оценки функции печени и почек — при кардиологической патологии изучалось в нескольких исследованиях, продемонстрировавших ее связь с внутрибольничной смертностью [4-5] и наступлением сердечно-сосудистых событий [6]. По данным исследования ESCAPE у 346 пациентов с декомпенсацией ХСН, имевших балл MELD-XI $>16,8$, риск смерти, повторных госпитализаций и трансплантации сердца был выше в 2 раза — отношение шансов $2,06$; 95% доверительный интервал (ДИ): $1,05-4,03$ [7]. По результатам многофакторного анализа [8] высокий балл по шкале MELD-XI ассоциировался с низкой выживаемостью, на основании чего авторы предлагают рассматривать MELD-XI в качестве шкалы стратификации риска при ХСН, особенно в условиях ее декомпенсации.

В качестве нового маркера повреждения печени в настоящее время активно изучается гепсидин, который является важным звеном регуляции метаболизма железа в организме [9]. Несмотря на то, что синтез гепсидина был идентифицирован в различных органах и тканях, включая адипоциты, макрофаги, β -клетки поджелудочной железы, кардиомиоциты, а также клетки почек, головного мозга, легких, простаты, слюнных желез, трахеи и плаценты,

основным локусом его синтеза является печень, экспрессирующая в 15-1500 раз больше этого пептида, чем другие клетки организма [9-10]. Гепсидин, связываясь с ферропортином — трансмембранным переносчиком железа, расположенным на поверхности энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов, разрушает его [9-10], что сопровождается снижением всасывания железа в тонком кишечнике, затруднением его высвобождения из макрофагов и гепатоцитов и развитием железодефицитного состояния и анемии. При дефиците гепсидина происходит неконтролируемое всасывание железа и накопление его в тканях (гемосидероз), что активирует перекисное окисление липидов и оказывает цитотоксическое действие [11].

Основными механизмами регуляции уровня гепсидина в организме являются воспаление (индуцирование) и железодефицит (ингибирование) [10-11]. У больных с ХСН помимо сочетания обоих факторов имеется ряд особенностей, которые могут оказывать существенное влияние на синтез основного регулятора феррокинетики, такие как жировой гепатоз и печеночный фиброз, венозный застой в печени, наличие анемии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, хронической болезни почек [10-12].

В ряде исследований показана роль гепсидина в генезе анемии у пациентов с нарушением систолической и диастолической функции [12-13]. Однако результаты оценки динамики уровня гепсидина при прогрессировании ХСН противоречивы и не позволяют дать ответ о его влиянии на патогенез ХСН и усугубление полиорганной недостаточности.

Поскольку показатели индекса MELD-XI отражают степень дисфункции печени и почек, важнейших органов-мишеней, являющихся одновременно центрами регуляции уровня гепсидина, нами была выдвинута гипотеза о наличии взаимосвязей данных маркеров при декомпенсации ХСН.

Цель исследования — оценить значения шкалы MELD-XI и уровни сывороточного гепсидина у больных с декомпенсацией ХСН с разными показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов (29 женщин, 39 мужчин), средний возраст $72,3 \pm 11,7$ лет, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН на фоне ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни. Все пациенты предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании согласно положениям Хельсинкской декларации. Критериями включения стали возраст >18 лет, наличие у больного ХСН II-IV функционального класса (ФК) на протяжении не менее 6 мес., уровень NT-proBNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида) >125 пг/мл при поступлении

в стационар. Критериями исключения были первичная патология печени (вирусной, токсической и другой установленной этиологии), в т.ч. злоупотребление алкоголем, болезни накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова и др.) и желчевыводящих путей; злокачественные новообразования, в т.ч. лимфо- и миелопролиферативные; почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, неспособность больного понять цель исследования и дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование с проведением общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы, определением уровня NT-proBNP, электрокардиографического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии. Согласно «Клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ по сердечной недостаточности» [1] все больные были разделены на 3 группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ, определенной эхокардиографически: с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ $>50\%$) — 25 пациентов, промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ — 40-50%) — 23 пациентов и низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ $<40\%$) — 20 пациентов. Наряду с общеклиническим обследованием всем больным проведена оценка выраженности печеночного фиброза по результатам расчетного индекса MELD-XI ($\text{MELD-XI} = 5,11 [\ln (\text{общий билирубин}), \text{мкмоль/л}] + 11,76 [\ln (\text{креатинин}), \text{мкмоль/л}] + 9,44$), а также определение уровня гепсидина сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа СЕВ979Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hepcidin (Hepcidin ELISA) (Cloud-Clone Corp, США). Все расчеты проводились на основании результатов лабораторных исследований, проведенных в течение первых двух суток госпитализации, в начале активной фазы диуретической терапии.

Статистическая оценка проводилась с помощью программ SPSS и Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Различия между группами проверялись с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, а при отсутствии такового — с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни или непараметрического критерия Джонкхиера-Терпстра, где это применимо. Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициент корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частоты признака использовали критерий Хи-квадрат (его точный аналог по методу Монте-Карло) и точный критерий Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У больных в обследованных группах, сопоставимых по полу и возрасту, была выявлена тенденция к обратной зависимости между уровнем гепсидина и величиной ФВ ЛЖ. Так, при ХСНсФВ уровень гепсидина составил $26,9$ нг/мл (95% ДИ:

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	ХСНсФВ (n=25)	ХСНпФВ (n=23)	ХСНнФВ (n=20)
Пол М/Ж	10/15 (40%/60%)	17/6 (74%/26%)	14/6 (70%/30%)
Возраст	75,88±11,45	72,13±12,05	68,15±11,19
III-IV ФК НУНА	23 (92%)	19 (79,1%)	20 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	10 (40%)	11 (45,8%)	4 (20%)
ПИКС	9 (36%)	15 (62,5%)	13 (65%)
Анемия	3 (12%)	9 (37,5%)	6 (30%)
Пневмония	12 (48%)	15 (62,5%)	10 (50%)
ХБП с3-4 (СКФ по СКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м ²)	15 (60%)	11 (45,8%)	12 (60%)

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

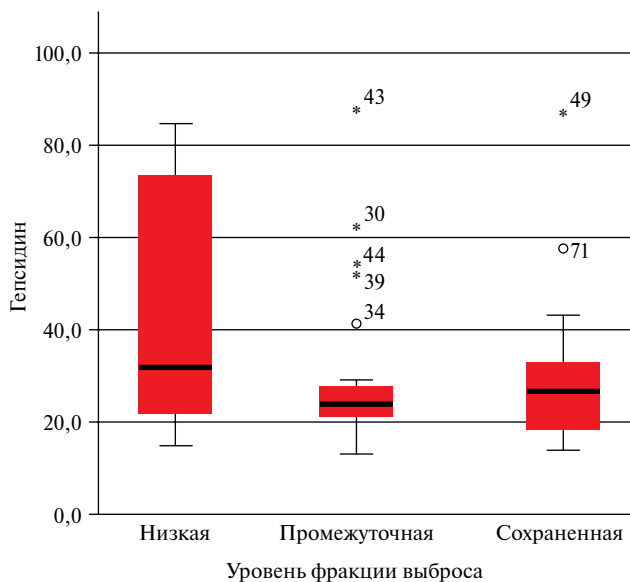


Рис. 1 Уровни гепсидина (нг/мл) у больных с ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ.

Примечание: 0 — “выбросы” — результаты измерений, отличающихся от среднего значения выборки на 2-3,5 интерквартильных размаха (IQR); * — “экстремальные выбросы” — результаты измерений, значительно отличающихся от среднего значения выборки (>3,5 интерквартильных размаха (IQR)).

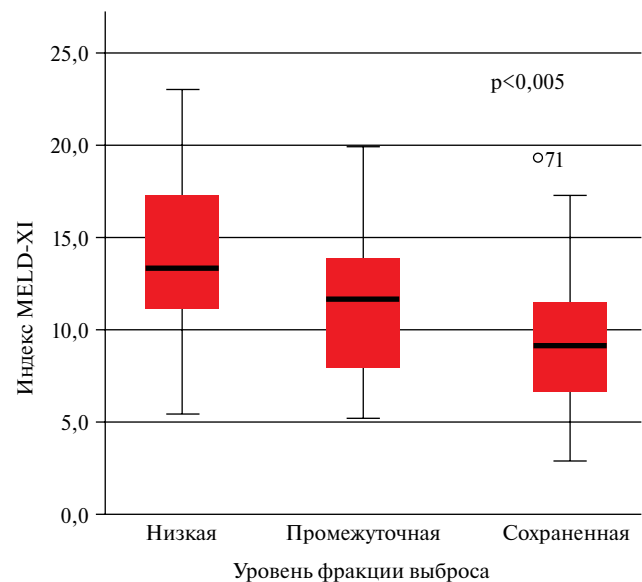


Рис. 2 Индекс MELD-XI (в баллах) у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции.

Примечание: 0 — “выбросы” — результаты измерений, отличающихся от среднего значения выборки на 2-3,5 интерквартильных размаха (IQR).

20,8-28,9), ХСНпФВ — 23,9 нг/мл (95% ДИ: 21,7-27,0), а ХСНнФВ — 31,6 нг/мл (95% ДИ: 22,2-69,6) (рисунок 1). При этом значимых различий между пациентами разных ФК ХСН выявлено не было.

Для более точной оценки основных факторов, оказывающих влияние на уровень гепсидина у больных с различной степенью систолической дисфункции ЛЖ, был проведен анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных внутри каждой группы.

Было выявлено, что при ХСНсФВ повышенный уровень гепсидина в большей мере определялся наличием хронических бронхообструктивных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма) — 50,34 нг/мл [46,66; 54,02] при наличии и 25,99 нг/мл [17,93; 28,89] при отсутствии ($p<0,05$). Также отмечена

положительная корреляция умеренной силы между повышенной концентрацией гепсидина и индексом массы тела ($r=0,3$, $p<0,05$).

В группе с ХСНпФВ уровень гепсидина был значительно выше у больных, имевших по данным холтеровского мониторирования ЭКГ нарушения ритма сердца в виде постоянной или рецидивирующей формы фибрилляции предсердий и/или желудочковой экстрасистолы высоких градаций (III-V класс по Лауну-Вольфу), достигая 26,55 нг/мл [23,03; 43,91], в то время как при отсутствии нарушений ритма он составлял 21,06 нг/мл [18,56; 21,4] ($p<0,05$).

В группе ХСНнФВ, где уровень гепсидина был выше, чем в других группах, не было выявлено его значимых взаимосвязей с другими клиническими параметрами и данными лабораторных и инструментальных исследований.

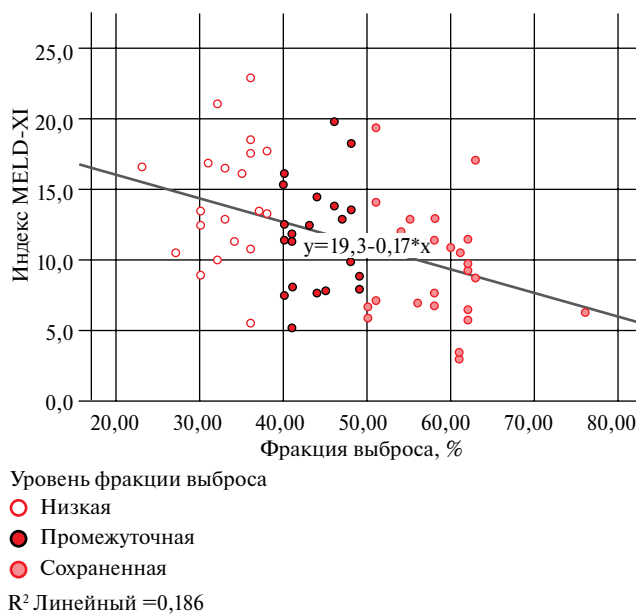


Рис. 3 Диаграмма рассеяния (коэффициент корреляции Пирсона) ФВ и индекса MELD-XI (в баллах) с аппроксимацией линейной функцией по всей выборке.

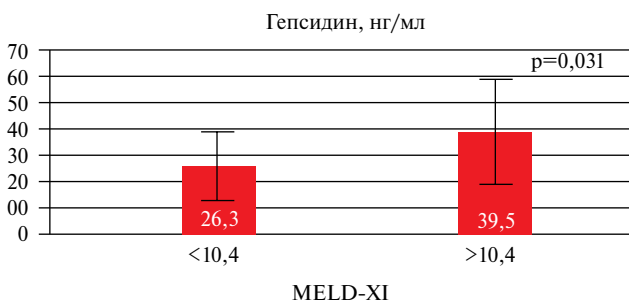


Рис. 5 Уровень гепсидина (нг/мл) при значениях индекса MELD-XI (в баллах), соответствующих низкому и высокому риску выраженного фиброза печени, у больных ХСН.

На основании показателей уровня креатинина и общего билирубина, определенных в первые сутки стационарного лечения, всем больным был рассчитан индекс MELD-XI. При анализе полученных данных отмечено, что показатель шкалы MELD-XI прогрессивно возрастал в группах от $9,44 \pm 3,96$ при ХСНсФВ и $11,53 \pm 3,82$ при ХСНпФВ до $14,3 \pm 4,3$ при ХСНнФВ ($p < 0,005$) (рисунок 2).

Также при проверке корреляционной взаимосвязи была отмечена достоверная обратная зависимость индекса MELD-XI от величины ФВ ЛЖ ($r = -0,43$, $p < 0,0003$) (рисунок 3).

При проведении корреляционного анализа между показателями уровня гепсидина и значениями индекса MELD-XI выявлена слабая, но достоверная положительная связь ($r = 0,3$, $p < 0,05$) (рисунок 4).

Медиана MELD-XI у всех обследованных больных составила 10,4 балла. В соответствии с результатами ранее проведенных исследований, значения

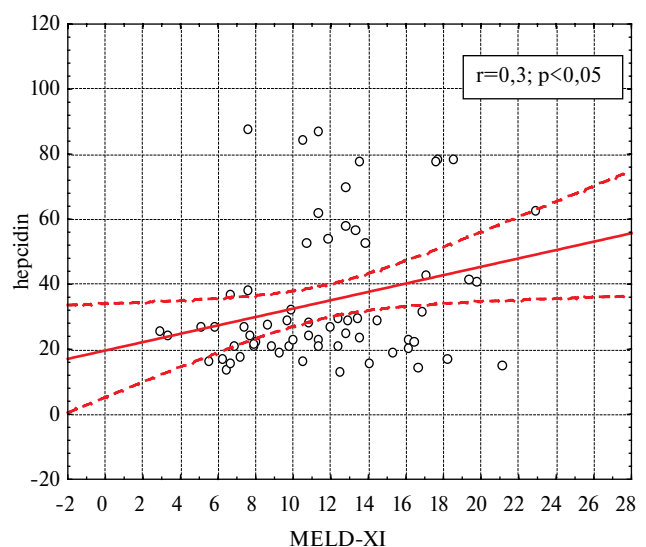


Рис. 4 Корреляция между уровнем гепсидина (нг/мл) и индексом MELD-XI (в баллах).

индекса MELD-XI $> 10,4$ являются индикатором риска выраженного фиброза печени [8, 11], потому наши пациенты были разделены на две группы: с индексом MELD-XI более и менее 10,4, что соответствовало высокому и низкому риску наличия у них выраженного фиброза печени.

В группе больных, имевших $> 10,4$ баллов по шкале MELD-XI, уровень гепсидина был значительно выше — $26,3 \pm 14,2$ нг/мл при 95% ДИ: 20,4–32,1 vs $39,5 \pm 22,9$ нг/мл при 95% ДИ: 32,3–46,7 ($p = 0,031$) (рисунок 5).

Наряду с наличием корреляции с концентрацией гепсидина, индекс MELD-XI, коррелировал с другими показателями печеночной дисфункции, в т.ч. с лабораторными показателями, характеризующими холестатический и цитолитический синдромы — коэффициент корреляции r между MELD-XI и уровнем общего билирубина ($r = 0,64$, $p < 0,05$); между MELD-XI и уровнем гамма-глутамилтранс-пептидазы ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Также выявлены корреляционные взаимосвязи между индексом MELD-XI и показателями синтетической функции печени — фибриногеном ($r = -0,3$, $p < 0,05$); протромбиновым индексом ($r = 0,37$, $p < 0,05$) и МНО ($r = 0,4$, $p < 0,05$).

У больных с ХСН по мере возрастания индекса MELD-XI отмечались значимо более выраженные нарушения почечной функции, определяемые по снижению величины скорости клубочковой фильтрации ($r = -0,33$, $p < 0,05$), что в значительной степени определяется формулой его расчета.

Было обнаружено, что, кроме повышенного уровня гепсидина в сыворотке крови, больные, набравшие согласно шкале MELD-XI, $> 10,4$ баллов, чаще имели III-IV ФК по NYHA (New-York Heart Association) и ХСНнФВ, чаще страдали хронической болезнью почек и имели значимые нарушения сердечного ритма ($p < 0,05$ для всех сравнений).

Обсуждение

Механизмы регуляции уровня гепсидина в норме и при различных заболеваниях весьма сложны и определяются балансом стимулирующих и ингибирующих факторов. Если основной причиной угнетения синтеза гепсидина являются железодефицитные состояния, то в качестве потенцирующих механизмов принято рассматривать общевоспалительный синдром [10]. Влияние гипоперфузии внутренних органов, в первую очередь печени и кишечника, на обмен гепсидина у пациентов с ХСН до конца не изучено. У больных с ХСН все указанные компоненты: анемия, активность провоспалительных факторов и гипоксия, находятся в сложном взаимодействии и подвержены влиянию разнообразных метаболических процессов, интенсивность которых зависит от множества факторов и условий, как связанных с нарушением систолической функции миокарда, так и экстракардиальных.

В настоящем исследовании отмечена тенденция к увеличению уровня гепсидина по мере уменьшения ФВ ЛЖ, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований [9-10, 12-13]. Отсутствие достоверных различий в уровне гепсидина сыворотки крови у больных ХСН разных ФК NYHA, выявленное также работами Wang CY, et al. (2016) [10] и Соломахиной Н. И. и др. (2018) [13], объясняется использованием в классификации NYHA показателей лишь функциональной активности больных, не отражающей степень ремоделирования внутренних органов и весьма динамично меняющейся на фоне декомпенсации заболевания или, напротив, его адекватной терапии, а также преобладанием в представленном исследовании пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA, даже среди пациентов с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ.

При анализе патогенетических механизмов, влияющих на обмен гепсидина у больных с разными фенотипами ХСН, выделенными в соответствии со степенью систолической дисфункции ЛЖ, были выявлены следующие клинико-лабораторные особенности.

Было установлено, что при ХСНсФВ значительное влияние на повышение уровня гепсидина оказывает наличие бронхообструктивных заболеваний. Это влияние не может быть объяснено гипоксическим синдромом, в условиях которого синтез гепсидина, как правило, ингибируется [8, 10]. В качестве факторов, стимулирующих синтез гепсидина при бронхообструктивных заболеваниях, могут рассматриваться как общевоспалительный синдром, свойственный этим заболеваниям, так и формирование легочной гипертензии, прогрессирование правожелудочковой недостаточности при сохранной систолической функции ЛЖ и венозный застой в органах большого круга кровообращения, включая печень. В целом, эти данные совпадают

с результатами работы, в которой на крысиных моделях и у пациентов с ХСН обнаружили значимо более высокую концентрацию гепсидина в сыворотке крови при наличии застоя в печени, чем без него [14].

Влияние индекса массы тела на уровень гепсидина, подтвержденное результатами настоящего исследования, объясняется возрастанием доли гормонально активной жировой ткани, клетки которой не только способствуют поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, адипокина, интерлейкина-6 и др.), усиливающих продукцию гепсидина, но и непосредственно его синтезируют [11, 15]. Примечательно, что данные механизмы вовлечения адипоцитов в синтез гепсидина функционируют и при отсутствии ХСН. Так, Vuppalanchi R, et al. (2018) описано увеличение уровня гепсидина, пропорциональное увеличению массы жировой ткани, на основании обследования 105 больных с патологическим ожирением, не имевших заболеваний печени и ХСН [11].

Обращает на себя внимание, что уровень гепсидина у больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ был выше, чем при сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, при отсутствии различий по частоте и выраженности анемии. В связи с тем, что, в отличие от других групп, у больных ХСНнФВ не было обнаружено ассоциаций уровня гепсидина с другими клинико-лабораторными показателями, сам факт снижения ФВ ЛЖ <40% может рассматриваться как независимый фактор, определяющий повышение уровня гепсидина.

Отсутствие значимых различий между уровнем гепсидина у больных ХСН разных ФК NYHA и большой разброс показателей в пределах группы указывает на высокую подверженность данного показателя влиянию различных факторов (гипоксия, воспаление), проследить вклад которых у каждого конкретного больного весьма затруднительно, что усложняет оценку его диагностической значимости.

Известно, что воспаление и ассоциированный с ним каскад провоспалительных медиаторов имеет важное значение в патогенезе ХСН [13, 15], однако реальная роль острофазных белков, в т.ч. гепсидина, в патогенезе не только кардиоренального анемического синдрома, но и сердечно-печеночного синдрома, до конца не изучена.

Для комплексной оценки морфофункционального состояния печени и расширения представлений о его взаимосвязях с гепсидином был использован индекс печеночного фиброза MELD-XI. В представленном исследовании была выявлена прямая корреляция между уровнем гепсидина и баллами по шкале MELD-XI, значения которой, в свою очередь, находятся в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ у больных с декомпенсацией ХСН.

Известно, что при легкой и умеренной степени печеночной дисфункции уровень гепсидина сыворотки крови повышается, как и показатели значения MELD-XI [8, 11]. Это согласуется с полученными авторами результатами. Однако в работах на пациентах с заболеваниями печени, где данная шкала была применена изначально, показано, что при развитии терминального поражения печени, когда синтетическая функция падает и уровень гепсидина снижается, показатели MELD-XI продолжают расти [11].

Тесные взаимосвязи MELD-XI с показателями свертываемости крови еще раз подчеркивают его состоятельность в качестве индикатора функционального состояния печени у больных с ХСН. Обнаружение корреляционной связи MELD-XI как с маркерами холестаза, так и признаками развития кардиоренального синдрома (повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации) делает его перспективным инструментом комплексной оценки поражения наиболее рано

страдающих от прогрессирования ХСН органов-мишеней.

Заключение

В настоящем исследовании выявлена тенденция к увеличению концентрации сывороточного гепсидина при прогрессировании систолической дисфункции ЛЖ.

Обнаруженная взаимосвязь индекса MELD-XI и уровня гепсидина позволяет рассматривать последний как одно из звеньев в формировании полиорганной недостаточности у больных с ХСН, объединяющих сердечно-печеночный и кардиоренальный синдромы. Эта проблема требует дальнейшего изучения с целью коррекции лечебных стратегий и совершенствования тактики ведения больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-ПКО-РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Rich JD, Burns J, Freed BH, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):009594. doi:10.1161/JAHA.118.009594.
4. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290(19):2581-7. doi:10.1001/jama.290.19.2581.
5. Yamada T, Morita T, Furukawa Y, et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and Model of Endstage Liver Disease eXcluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *JACC*. 2018;71;12(2):e0170987. doi:10.1371/journal.pone.0170987.
6. Scholfield M, Schabath MB, Guglin M. Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: an analysis of the ESCAPE Trial. *J Card Fail*. 2014;20(7):476-84. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.001.
7. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(6):601-10. doi:10.1016/j.healun.2012.02.027.
8. Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker. *Molecular Medicine*. 2018;24:5. doi:10.1186/s10020-018-0008-7.
9. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(3):155-61. doi:10.1016/j.tips.2014.01.004.
10. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. doi:10.1097/MOH.0000000000000236.
11. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, et al. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):836-41. doi:10.1002/oby.20403.
12. Divakaran V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure *Am J Hematol*. 2011; 86(1):107-9. doi:10.1002/ajh.21902.
13. Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, Belenkov YuN. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya*. 2018;58(S2):4-11. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Е.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(S2):4-11. doi:10.18087/cardio.2457.
14. Ohno Y, Hanawa H, Jiao S, et al. Liver congestion in heart failure contributes to inappropriately increased serum hepcidin despite anemia. *J Exp Med*. 2015;235:69-79. doi:10.1620/tjem.235.69.
15. Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):5096-103. doi:10.3748/wjg.v22.i21.5096.

Традиционные и факультативные факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозировании исхода у пациентов на программном гемодиализе

Билевич О. А.¹, Овсянников Н. В.¹, Усачева Е. В.¹, Куликова О. М.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Омск;

²ФГБОУ ВО «Сибирская государственная автомобильно-дорожная академия». Омск, Россия

Цель. Оценить частоту и влияние на прогноз традиционных и факультативных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов на программном гемодиализе.

Материал и методы. В исследование включены 82 пациента на программном гемодиализе. Дополнительно к общеклиническому исследованию проведена оценка вариабельности сердечного ритма, определена скорость пульсовой волны методом фотоплетизмографии. Для выявления прогностически значимых факторов и определения диапазона их значений использован метод построения дерева решений.

Результаты. У пациентов на программном гемодиализе частота артериальной гипертензии и избыточной массы тела выше, чем в общей популяции — 100% vs 33,8% и 51,2% vs 29,7%, соответственно, частота курения сопоставима — 25,6% vs 25,7%, а частота гиперхолестеринемии ниже общепопуляционной — 45,1% vs 57,6%. Факультативными факторами ССР у пациентов на программном гемодиализе являются: уровень пульсового артериального давления, длительность артериальной гипертензии, уровень гемоглобина, скорость пульсовой волны, SDNN, фракция выброса левого желудочка. На основании комбинации значимых факторов ССР сформулировано 5 правил, позволяющих предположить прогноз

благоприятного или неблагоприятного исхода у пациентов на программном гемодиализе.

Заключение. Применение предложенных правил позволяет разработать новые и усовершенствовать имеющиеся профилактические и лечебные мероприятия, направленные на коррекцию модифицируемых факторов ССР и улучшить прогноз в отношении выживаемости пациентов на программном гемодиализе.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, гемодиализ, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/06-2019

Рецензия получена 17/09-2019

Принята к публикации 08/10-2019



Для цитирования: Билевич О. А., Овсянников Н. В., Усачева Е. В., Куликова О. М. Традиционные и факультативные факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозировании исхода у пациентов на программном гемодиализе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2304. doi:10.15829/1728-8800-2020-2304

Conventional and optional cardiovascular risk factors in predicting outcome in hemodialysis patients

Bilevich O. A.¹, Ovsyannikov N. V.¹, Usacheva E. V.¹, Kulikova O. M.²

¹Omsk State Medical University. Omsk; ²Siberian State Automobile and Highway University. Omsk, Russia

Aim. To evaluate the frequency and effects on prognosis of conventional and optional cardiovascular risk (CVR) factors in hemodialysis patients.

Material and methods. The study included 82 patients receiving hemodialysis. Clinical examination was carried out. We also assessed heart rate variability and pulse wave velocity by photoplethysmography. To identify significant prognostic factors and determine the range of their values, the decision tree method was used.

Results. In hemodialysis patients, the prevalence of hypertension and overweight was higher than in the general population — 100% vs 33,8% and 51,2% vs 29,7%, respectively; the smoking prevalence was comparable — 25,6% vs 25,7%; the prevalence of hypercholesterolemia was lower than in the general population — 45,1% vs 57,6%. Optional CVR factors in hemodialysis patients were as follows: level of pulse pressure, duration of hypertension, hemoglobin level, pulse wave velocity, standard deviation normal to normal (SDNN), left ventricular ejection fraction. Based on a combination of significant CVR factors, 5 rules for predicting a favorable or unfavorable outcome in hemodialysis patients were identified.

Conclusion. The use of proposed rules allows to develop novel measures and improve current ones aimed at modifying CVR factors and increasing the survival of hemodialysis patients.

Key words: cardiovascular risk factors, hemodialysis, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Bilevich O. A. ORCID: 0000-0003-2583-5648, Ovsyannikov N. V. ORCID: 0000-0002-9945-7881, Usacheva E. V.* ORCID: 0000-0002-6134-1533, Kulikova O. M. ORCID: 0000-0001-9082-9848.

*Corresponding author:

ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Received: 27/06-2019

Revision Received: 17/09-2019

Accepted: 08/10-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Тел.: +7 (905) 941-97-67

[Билевич О. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2583-5648, Овсянников Н. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9945-7881, Усачева Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6134-1533, Куликова О. М. — к.тех.н., доцент, доцент кафедры "Управление качеством и производственными системами", ORCID: 0000-0001-9082-9848].

For citation: Bilevich O. A., Ovsyannikov N. V., Usacheva E. V., Kulikova O. M. Conventional and optional cardiovascular risk factors in predicting

outcome in hemodialysis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2304. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2304

АГ — артериальная гипертензия, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ГД — гемодиализ, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ЛЖ — левый желудочек, ПАД — пульсовое артериальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТХПН — терминальная стадия хронической почечной недостаточности, ФВ — фракция выброса, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех интервалов RR электрокардиограммы.

Введение

Исследования последних лет показывают, что одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире становится хроническая болезнь почек (ХБП). Следствием этого является неуклонный рост числа пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), в которой для поддержания жизни пациентов требуется применение дорогостоящих методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Количество пациентов с ТХПН в мире ежегодно увеличивается на 6-7% и в 2018г превысило 4 млн человек [1]. По последним опубликованным данным Общероссийского регистра ЗПТ, на 31.12.2015г в России ЗПТ получали 44136 пациентов, темпы прироста составляют ~11% в год [2]. Около 80% пациентов с ТХПН в мире и в России получают гемодиализ (ГД).

Несмотря на постоянное совершенствование методов ЗПТ, для пациентов с ТХПН характерна высокая смертность. Риск смерти среди лиц, начинающих ГД, максимален в первые 120 сут., и составляет 27,5 случаев на 100 пациенто-лет, впоследствии, ежегодная смертность составляет ~20% [3]. Продолжительность жизни пациента, начинающего ГД в возрасте 25-29 лет, в среднем составляет ~18,5 лет, что на 33 года меньше, чем в той же возрастной группе пациентов без ХБП [4]. В том случае, если пациент начинает диализ в возрасте 65-74 лет, что является распространенной возрастной группой в диализной когорте пациентов, продолжительность жизни составляет ~5 лет, что на 50% меньше, чем в той же возрастной группе в общей популяции [5]. Основной причиной смерти пациентов с ТХПН являются сердечно-сосудистые события (ССС), которые составляют 40-50% причин всех случаев смерти [3-6]. Оценка прогноза, а, следовательно, риска возникновения ССС, которые во многом определяют выживаемость пациентов с ТХПН, может быть полезна для целенаправленного выбора профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Стратификация пациентов с ТХПН в соответствии с риском ССС является сложной задачей, поскольку традиционные алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и Framingham, недооценивают риск развития ССС у пациентов с ТХПН [7, 8]. В ряде исследований у пациентов на программном ГД показана обратная связь между частотой ССС и некоторыми традиционными факто-

рами риска (ФР), такими, например, как уровень общего холестерина и индекс массы тела [9].

Поскольку влиянием традиционных факторов ССР не удается объяснить высокий уровень неблагоприятных исходов у пациентов с ТХПН, а существующие методы оценки ССР, разработанные для общей популяции, имеют недостаточную прогностическую значимость для этой категории пациентов, то выделение дополнительных (факультативных) ФР благоприятного или неблагоприятного исхода у данной категории пациентов является актуальной проблемой. Исследования, направленные на выявление новых факторов ССР, позволяют совершенствовать методы профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ТХПН, улучшить прогноз и снизить смертность этой категории пациентов.

Цель исследования — оценить частоту традиционных факторов ССР, выделить факультативные факторы ССР и оценить их влияние на прогноз благоприятного или неблагоприятного исхода у пациентов с ТХПН, находящихся на программном ГД.

Материал и методы

В клиническом исследовании приняли участие 82 пациента с ТХПН, которым проводится программный ГД. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 22-75 лет, в среднем 55,5 (43,0;60,0) лет, из них 43 (52,4%) мужчины и 39 (47,6%) женщины.

Критерии включения в исследование: наличие ТХПН с проведением ЗПТ в виде программного ГД.

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — фракция выброса (ФВ) ЛЖ <55%, злокачественные новообразования, печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность 2-3 степени, гемобластозы.

Все пациенты прошли общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные исследования. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по результатам проведения эхокардиографии, исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР), жесткости артерий:

— Эхокардиография была выполнена на аппарате MyLab20 (ESAOTE, Италия) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц. Оценивались основные эхокардио-

Таблица 1

Основные клинические и лабораторные параметры пациентов с ТХПН на программном ГД

Клинические параметры	n=82
Длительность ЗПТ, мес.	37,5 (14,0;66,0)
Длительность АГ, мес.	132,0 (84,0;240,0)
Систолическое АД, мм рт.ст.	140 (120;150)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70;90)
ПАД, мм рт.ст.	55,0 (50,0;60,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,1 (22,3; 29,3)
Гемоглобин, г/л	105 (93;115)
Креатинин, мкмоль/л	670 (570;780)
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,7;5,6)

Примечание: АД — артериальное давление.

графические параметры, рекомендованные Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией эхокардиографии.

— Исследование ВСП осуществлялось на аппаратно-программном комплексе “ВНС-микро” (“НейроСофт”, Иваново) при выполнении 5-минутной записи ЭКГ.

— Для оценки жесткости артерий использовался показатель скорости пульсовой волны (СПВ), регистрируемый методом фотоплетизмографии при помощи прибора Pulse Trace PCA 2000 [10].

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета Statistica 6.1 (лицензия BXXR904E306823FAN10) и программы Microsoft Excel. Характер распределения признаков определяли методом Шапиро-Уилка. В случае характера распределения, отличного от нормального, использовали непараметрические методы проверки статистических гипотез. Полученные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или в виде медианы и квартилей (Me (P25; P75) при распределении, отличном от нормального. Применены методы описательной статистики, графического анализа данных, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей двух независимых групп использовали критерий χ^2 Пирсона. Для поиска статистически значимых различий между пропорциями использовали анализ Difference Between Proportions пакета Statistica 6.1. Для решения задачи классификации и прогнозирования использовали метод деревьев решений, расчеты проводили в демоверсии программы Deductor Studio 5.31. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимали $=0,05$.

Таблица 2

Основные структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с ТХПН на программном ГД

Параметры	n=82	
Эхокардиография	КДО, мл	114,4 (118,2;166,6)
	КСО, мл	54,4 (40,9;61,9)
	ФВ, %	63,2 (58,2;68,8)
Жесткость сосудистой стенки артерий	СПВ, м/с	9,5 (8,5;10,7)
BCP	TP, мс ²	533 (401;753)
	SDNN, мс	22,0 (16,0;29,0)
	LF/HF	1,7 (1,0;2,8)

Примечание: КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, TP — показатель общей мощности спектра ВСП, SDNN — суммарный показатель ВСП, LF/HF — соотношение высокочастотного и низкочастотного компонентов спектра ВСП, отражающий баланс влияния на сердце парасимпатического и симпатического отделов.

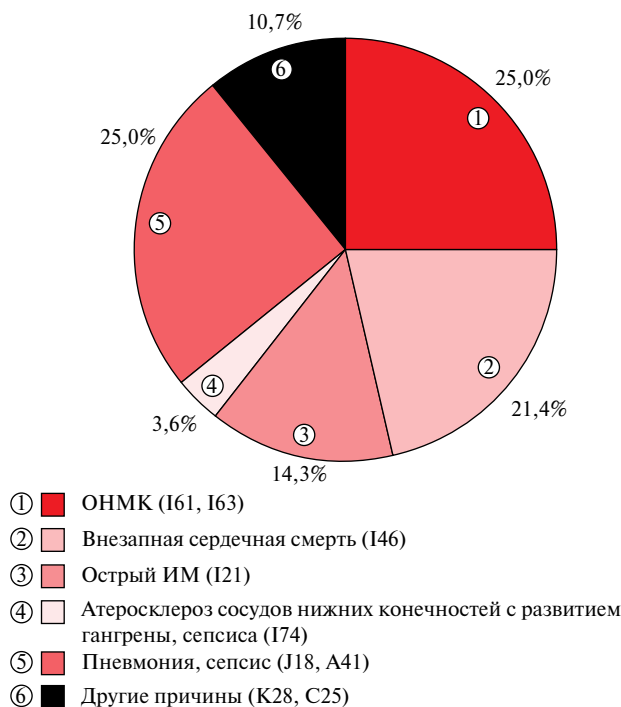


Рис. 1 Структура летальности пациентов с ТХПН на программном ГД.

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

Таблица 3
Частота основных факторов ССР у пациентов с ТХПН на программном ГД

Факторы ССР	Частота ФР сердечно-сосудистых заболеваний, %		p
	Среди всех пациентов, включенных в исследование, n=82	Среди пациентов, включенных в исследование, находящихся в возрасте 25-64 лет, n=68	
Мужской пол	52,4	51,5	0,913
Гиперхолестеринемия	45,1	35,3	0,226
АГ	100	100	1,000
Избыточная масса тела	51,2	48,5	0,742
Курение	25,6	26,5	0,900

Примечания: p — значимость различий между группами.

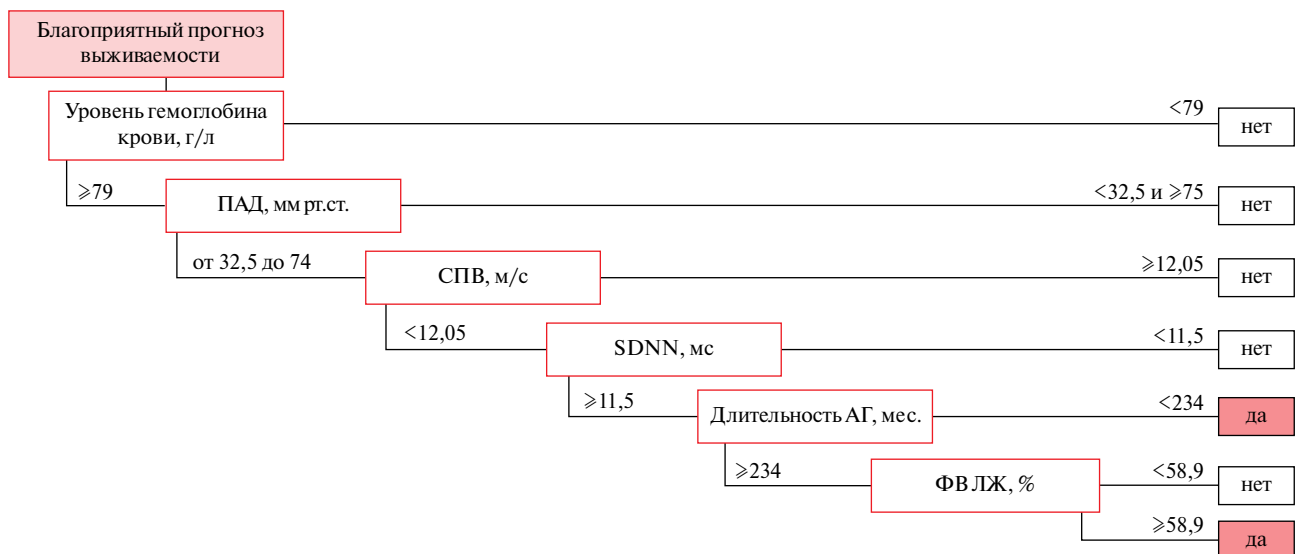


Рис. 2 Дерево решений, определяющее прогноз выживаемости у пациентов с ТХПН на программном ГД.

Результаты

Клиническая характеристика и основные лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Результаты исследования структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы у пациентов с ТХПН на программном ГД, представлены в таблице 2.

С целью решения поставленной задачи проанализирована частота традиционных факторов ССР у пациентов с ТХПН на программном ГД (таблица 3).

Частота факторов ССР у пациентов с ТХПН, находящихся на программном ГД, не зависит от возраста.

В процессе наблюдения за пациентами в течение 4 лет умерли 28 пациентов, структура причин смерти пациентов в исследуемой группе представлена на рисунке 1. Видно, что в структуре причин смерти преобладали ССС (64,3%): острое нарушение мозгового кровообращения (25,0%), внезапная сердечная смерть (21,4%) и острый инфаркт миокарда (14,3%), второе место занимали септические состояния (28,6%), развившиеся вследствие гангрены нижней конечности (3,6%) и пневмонии (25,0%).

Для прогнозирования исхода у пациентов на программном ГД использован метод построения дерева решений (рисунок 2), что позволило выделить прогностически значимые факторы, определить их неблагоприятное сочетание и диапазон их значений (таблица 4).

При анализе построенного дерева решений была определена значимость факторов, оказывающих влияние на результирующую переменную. Наиболее значимыми факторами у пациентов с ТХПН на программном ГД оказалась длительность артериальной гипертензии (АГ) и уровень гемоглобина, наименьшее значение имел показатель вариабельности сердечного ритма — SDNN.

На основании комбинации значимых факторов сформулированы правила, определяющие прогноз в отношении выживаемости у пациентов на программном ГД:

- **Правило 1.** Пациенты с ТХПН в возрасте 22-75 лет, у которых уровень гемоглобина <79 г/л, имеют неблагоприятный прогноз выживаемости, что требует приоритетных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию уровня гемоглобина.

- **Правило 2.** У пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет при уровне гемоглобина ≥ 79 г/л, фактором, определяющим прогноз, является уровень пульсового артериального давления (ПАД): при уровне ПАД >74 мм рт.ст. и $<32,5$ мм рт.ст. прогноз выживаемости неблагоприятный. Таким образом, у пациентов с ТХПН на программном ГД требуется не только коррекция уровня систолического и диастолического уровня артериального давления, но и достижение целевого уровня ПАД.

- **Правило 3.** У пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет при уровне гемоглобина ≥ 79 г/л и уровне ПАД в диапазоне от 32,5 до 74 мм рт.ст. фактором, определяющим прогноз, становится показатель скорости пульсовой волны (СПВ): при значении СПВ $\geq 12,05$ м/с прогноз выживаемости неблагоприятный. СПВ — показатель жесткости сосудистой стенки, отражающий ремоделирование артерий. У пациентов с ТХПН повышенная жесткость сосудистой стенки обусловлена развитием медиакальциноза, который является исходом минеральных нарушений при ХБП. Следовательно, у пациентов с ТХПН еще до развития необратимых структурных изменений артерий требуется своевременная (на более ранних стадиях ХБП) коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Кроме того, необходим тщательный подбор параметров процедуры ГД, поскольку имеется информация о связи

Таблица 4

Решающие правила, определяющие прогноз выживаемости у пациентов с ТХПН на программном ГД

Факторы	Правило 1	Правило 2	Значимость (вклад) фактора, %
Уровень гемоглобина, г/л	≥79		18,3
СПВ, м/с	<12,05		13,9
SDNN, мс	≥11,5		13,3
ПАД, мм рт.ст.	от 32,5 до 74	<32,5 или ≥75	17,7
Длительность АГ, мес.	<234	≥234	21,9
ФВ ЛЖ, %	<58,9	≥58,9	14,9
Достоверность правила	97,6%	80,0%	

объема удаленного за сеанс объема ультрафильтрата с повышением СПВ [11].

• **Правило 4.** У пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет при уровне гемоглобина ≥79 г/л в сочетании с уровнем ПАД в диапазоне 32,5-74 мм рт.ст. и значением СПВ <12,05 м/с, фактором, определяющим прогноз, становится SDNN: при уровне SDNN <11,5 мс прогноз выживаемости неблагоприятный. Изменение уровня SDNN должно быть достигнуто в совокупности с коррекцией других параметров ВСР. Низкий уровень SDNN обусловлен снижением вегетативных влияний на сердце и свидетельствует о низкой адаптивной способности организма пациента с ТХПН. К настоящему времени имеются ограниченные данные о возможностях воздействия на ВСР методом подбора диализной программы [12]. А применение средств, обладающих вегетокорректирующим действием, у пациентов с ТХПН на программном ГД, требует проведения дополнительных клинических исследований.

• **Правило 5.** У пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет при уровне гемоглобина ≥79 г/л в сочетании с уровнем ПАД в диапазоне 32,5-74 мм рт.ст., значением СПВ <12,05 м/с и SDNN ≥11,5 мс, фактором, определяющим прогноз, является длительность АГ: у пациентов с длительностью АГ <234 мес. (19,5 лет) прогноз выживаемости более благоприятный, чем при длительности АГ ≥234 мес. Длительность АГ — немодифицируемый фактор, влияющий на прогноз, однако следует предположить, что большее значение имеет степень достижения целевых показателей АД: чем дольше пациент живет с достигнутым целевым уровнем АД, тем стаж по АГ следует считать короче. Поэтому максимум терапевтических усилий должен быть направлен на коррекцию уровня АД. У пациентов с длительным стажем АГ дополнительно на прогноз влияет величина ФВ ЛЖ. При значении ФВ <58,9% прогноз в отношении выживаемости неблагоприятный. Величина ФВ отражает систолическую функцию ЛЖ, следовательно, перед врачом встает задача предупредить усугубление систолической дисфункции. Снижение показателя ФВ — признак дезадаптивного ремоделирования

ЛЖ, нормализация (повышение) этого показателя с помощью применения фармакологических методов лечения маловероятна, поэтому все лечебные мероприятия должны быть направлены на стабилизацию патологических изменений и предупреждение их прогрессирования.

Обсуждение

Оценка ССР рекомендована как практический инструмент определения оптимальной степени вмешательства для коррекции риска у конкретного пациента [13, 14]. Основными предпосылками для использования ССР во врачебной практике и здравоохранении являются ограниченность экономических ресурсов и необходимость их использовать наиболее эффективно. Наиболее затратной частью системы здравоохранения является медицинское наблюдение за пациентами с ТХПН, в т.ч. находящихся на программном ГД.

В значительной степени продолжительность жизни пациентов с ТХПН определяет состояние сердечно-сосудистой системы и высокая частота факторов ССР. Сердечно-сосудистая смертность у пациентов на ГД в 10-30 раз выше, чем в общей популяции [3-6]. По данным проведенного исследования установлено, что в структуре причин смерти пациентов с ТХПН, находящихся на программном ГД, ССС составляют 64,3%.

По результатам представленного исследования установлено, что у пациентов с ТХПН, находящихся на программном ГД, частота повышенного АД составляет 100%, избыточной массы тела — 51,2%, частота курения — 25,6%, а количество пациентов с гиперхолестеринемией составило 45,1%. В дополнение к традиционным выделены факультативные факторы ССР, влияющие на прогноз выживаемости пациентов, находящихся на программном ГД. Среди них клинические параметры — уровень ПАД, длительность АГ, уровень гемоглобина, показатели СПВ (жесткость периферических артерий), показатели ВСР (SDNN) и данные эхокардиографии (ФВ ЛЖ).

На основании комбинации факторов и с учетом значимости каждого из них предложены 5 правил, применение которых позволяет разработать персо-

нифицированный подход, позволяющий установить те модифицируемые традиционные и факультативные ФР, коррекция которых позволит улучшить прогноз в отношении выживаемости пациентов, находящихся на программном ГД.

Заключение

Высокая доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смерти и высокая частота факторов ССР побудили исследователей к поиску факультативных факторов, влияющих на прогноз выживаемости пациентов с ТХПН, получающих ГД. На основании проведенного исследования у пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет выделены факультативные факторы, которые самостоятельно (уровень гемоглобина) или в совокупности с другими, определяют прогноз выживаемости этой категории пациентов. На основании иерархической модели сформулированы правила, использование которых

позволяет разработать новые и усовершенствовать имеющиеся профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с ТХПН в возрасте 22-75 лет, получающих ГД, направленные на улучшение прогноза их выживаемости. Применение неинвазивных и доступных в реальной клинической практике методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы, использованных авторами настоящего исследования, является предпочтительным для контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов с ТХПН на ГД, относящихся к категории пациентов с очень высоким ССР. При этом полученные авторами новые научные данные, безусловно, требуют проведения дальнейших исследований в этой области.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Fresenius Medical Care. Annual report 2018. https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/com/pdf/Media_Center/Publications/Annual_Reports/FME_Annual-Report_2018.pdf.
2. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregodova NG, et al. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. 2017;19(4):2-68. (In Russ.) Томилина Н. А., Андрушев А. М., Перегудова Н. Г. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Приложение к журналу Нефрология и диализ. 2017;19(4):2-68. doi:10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
3. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(1):89-99. doi:10.2215/CJN.01170905.
4. Steenkamp R, Shaw C, Feest T. UK Renal Registry 15th annual report: chapter 5 survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2011: national and centre-specific analyses. Nephrol Clin Pract. 2013;123(suppl. 1):93-123. doi:10.1159/000353324.
5. Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA. 2009;302(16):1782-9. doi:10.1001/jama.2009.1488.
6. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018. Available from: <https://www.usrds.org/adr.aspx>
7. Landray MJ, Thambyrajah J, McGlynn FJ, et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):537-46. doi:10.1053/ajkd.2001.26850.
8. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. JAMA. 2005;293(14):1737-45. doi:10.1001/jama.293.14.1737.
9. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int. 2003;63(3):793-808. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x
10. Novikov AI, Romanov AA, Nazarov AG, et al. Method for determination of structural changes of large arteries on the characteristics of the peripheral pulse wave: comparison with high-resolution ultrasound. Therapeutic archive. 2007;9:54-9. (In Russ.) Новиков А.И., Романов А.А., Назаров А.Г., и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения. Терапевтический архив. 2007;9:54-9.
11. Bunova SS, Bilevich OA, Semchenko SB. Factors affecting the stiffness of the arteries in patients with end-stage chronic renal failure who are on different types of replacement therapy. Nephrology and dialysis. 2014;16(3):359-63. (In Russ.) Бунова С. С., Билевич О. А., Семченко С. Б. Факторы, влияющие на жесткость артерий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на разных видах заместительной терапии. Нефрология и диализ. 2014;16(3):359-63.
12. Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, et al. Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(1):168-78. doi:10.1093/ndt/gft212.
13. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. Circulation. 2000;101(1):E3-11. doi:10.1161/01.cir.101.1.e3
14. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. 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.

Промежуточные результаты проспективного, рандомизированного исследования влияния рассечения *lamina vastoadductoria* после стентирования поверхностной бедренной артерии на частоту рестенозов при поражениях класса C, D по TASC-II

Карпенко А. А., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Стародубцев В. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина»

Минздрава России. Новосибирск, Россия

Цель. Сравнить эффективность двух методов реваскуляризации поверхностной бедренной артерии (ПБА): при стентировании и при стентировании, дополненном фасциотомией в Гюнтеровом канале.

Материал и методы. Включены 70 пациентов с поражением класса C, D по TASC-II; 35 выполнено стентирование ПБА (группа 1), 35 выполнено стентирование ПБА, дополненное рассечением *lamina vastoadductoria* (группа 2). Средняя длина поражения в 1 группе — $22,92 \pm 5,62$ см, во 2 группе — $21,2 \pm 5,42$ см. Первичная конечная точка — отсутствие бинарного рестеноза и реокклюзии. Вторичная комбинированная конечная точка — успех процедуры, сохранение конечности, вторичная проходимость оперированного сегмента, интраоперационные осложнения. Группы сбалансированы по возрасту, полу, факторам риска и сопутствующей патологии.

Результаты. Успех процедуры в обеих группах составил 100%. Первичная проходимость через 24 мес. составила 28,5% в 1 группе и 60% во 2 группе. За период наблюдения в течение 24 мес. 1 летальный исход во 2 группе от инфаркта миокарда, в 1 группе зафиксировано 2 летальных исхода от инфаркта миокарда и метастазирования опухоли поджелудочной железы. Сохранение конечностей 100% в обеих группах. Интраоперационных осложнений в обеих группах не было.

Заключение. Рассечение *lamina vastoadductoria* с пересечением коллатеральных ветвей в зоне коленного сустава безопасно и не приводит к ограничению функции конечности. Изменение биомеханических свойств дистального сегмента ПБА способствует

улучшению показателей первичной проходимости при стентировании протяженных поражений ПБА. Предварительные результаты одноцентрового пилотного исследования демонстрируют безопасность и годичную эффективность стентирования ПБА в сочетании с фасциотомией в Гюнтеровом канале, что подчеркивает необходимость проведения более масштабных клинических исследований для оценки этого подхода на фоне стандартного стентирования ПБА и оценку результатов в отдаленный период наблюдения.

Ключевые слова: поверхностная бедренная артерия, C, D по TASC II, биомеханические силы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/02-2019

Рецензия получена 07/03-2019

Принята к публикации 04/04-2019



Для цитирования: Карпенко А. А., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Стародубцев В. Б. Промежуточные результаты проспективного, рандомизированного исследования влияния рассечения *lamina vastoadductoria* после стентирования поверхностной бедренной артерии на частоту рестенозов при поражениях класса C, D по TASC-II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2224. doi:10.15829/1728-8800-2019-2224.

Intermediate results of the prospective randomized study on the effect of *lamina vastoadductoria* dissection after superficial femoral artery stenting on the restenosis incidence in TASC-II type C and D lesions

Karpenko A. A., Rabtsun A. A., Popova I. V., Cheban A. V., Gostev A. A., Saaya Sh. B., Starodubtsev V. B.

Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk, Russia

Aim. To compare the effectiveness of superficial femoral artery (SFA) stenting with/without *lamina vastoadductoria* dissection.

Material and methods. The study included are 70 patients with TASC-II type C and D lesions. All patients were divided onto 2 groups: group 1 (n=35) — conventional SFA stenting, group 2 (n=35) — SFA stenting with *lamina vastoadductoria* dissection. The average lesion length in

group 1 was $22,92 \pm 5,62$ cm, in group 2 — $21,2 \pm 5,42$ cm. The primary endpoint was the absence of binary restenosis and reocclusion. Secondary composite endpoint was procedural success, limb salvage, secondary patency of the operated segment, intraoperative complications. The groups were comparable in age, sex, risk factors and comorbidities.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a_rabtsun@meshalkin.ru

Тел.: +7 (913) 707-83-54

[Карпенко А. А. — д.м.н., руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0001-6914-334X, Рабцун А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0003-2803-5937, Попова И. В. — к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6911-4650, Чебан А. В. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-6094-4607, Гостев А. А. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0002-7806-7868, Саая Ш. Б. — врач, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий, ORCID: 0000-0001-6547-6948, Стародубцев В. Б. — д.м.н., с.н.с. Центра сосудистой и гибридной хирургии, ORCID: 0000-0002-4913-614X].

Results. The procedural success in both groups was 100%. Primary patency after 24 months was 28,5% in group 1 and 60% in group 2. During the 24-month follow-up period, we recorded 1 death in group 2 due to myocardial infarction. In group 1, 2 deaths due to myocardial infarction and pancreatic cancer metastasis were recorded. Limb salvage was 100% in both groups. There were no intraoperative complications in both groups.

Conclusion. *Lamina vastoadductoria* dissection is safe and does not lead to limb functional limitations. Biomechanical changes in the distal SFA segment contribute to the improvement of primary patency after stenting of SFA long lesions. Preliminary results of the single-center pilot study demonstrate the safety and efficacy of SFA stenting with *lamina vastoadductoria* dissection, emphasizing the need for further larger studies to compare it with conventional stenting and to assess the effectiveness during the long-term follow-up.

Key words: superficial femoral artery, TASC-II type C and D, biomechanical forces.

Relationships and Activities: none.

Karpenko A.A. ORCID: 0000-0001-6914-334X, Rabtsun A.A.* ORCID: 0000-0003-2803-5937, Popova I.V. ORCID: 0000-0002-6911-4650, Cheban A.V. ORCID: 0000-0002-6094-4607, Gostev A.A. ORCID: 0000-0002-7806-7868, Saaya Sh.B. ORCID: 0000-0001-6547-6948, Starodubtsev V.B. ORCID: 0000-0002-4913-614X.

*Corresponding author: a_rabtsun@meshalkin.ru

Received: 12/02-2019

Revision Received: 07/03-2019

Accepted: 04/04-2019

For citation: Karpenko A.A., Rabtsun A.A., Popova I.V., Cheban A.V., Gostev A.A., Saaya Sh.B., Starodubtsev V.B. Intermediate results of the prospective randomized study on the effect of *lamina vastoadductoria* dissection after superficial femoral artery stenting on the restenosis incidence in TASC-II type C and D lesions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2224. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2224.

ААНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, ДИ — доверительный интервал, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПБА — поверхностная бедренная артерия, УЗИ — ультразвуковое исследование, TASC — Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease.

Введение

Атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК) — мировая проблема, которая продолжает расти и является причиной инвалидизации/смертности населения. В популяции в возрасте от 65 лет частота распространения ААНК варьирует от 12% до 20%, при этом риск возникновения заболевания повышается с увеличением возраста человека [1].

Патология артерий нижних конечностей стоит на третьем месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Более 50% случаев ААНК — поражения поверхностной бедренной (ПБА) и подколенной артерий [3, 4].

При протяженных поражениях ПБА “золотым стандартом” являются открытые оперативные вмешательства [5]. Однако эндоваскулярные вмешательства широко внедряются в области реконструкции артерий инфраингвинального сегмента, при этом имеют более низкие показатели смертности и осложнений. Уровень успеха процедур и сохранение конечности сопоставимы и, при необходимости, открытая операция может быть последним способом лечения.

Эндоваскулярными вариантами лечения являются: ангиопластика (баллоны с лекарственным покрытием и без него, а также, специальные баллоны), стентирование (голометаллические стенты и стенты с лекарственным покрытием) и методики циторедукции (атерэктомия, лазерная редукция). Для реваскуляризации ПБА технический успех чрескожной транслюминальной ангиопластики достигает 95%. Но достоверные данные крупных рандомизированных, контролируемых исследований по-прежнему отсутствуют для поражений ПБА классов C, D по TASC II (Transatlantic Inter-Society Consensus

for the Management of Peripheral Arterial Disease), хотя этот тип поражения составляет основной объем патологии ПБА [6].

Частота рестенозов после первичного стентирования достаточно высока — от 30% до 40%. Около 65% пациентов после первичной реваскуляризации ПБА возвращаются с рестенозами оперированного сегмента [7]. При протяженных поражениях, после имплантации стентов первого поколения поломка наблюдалась у 50% пациентов в течение 1 года [8]. Причину этого часто ассоциируют с физиологическими деформациями оперированной артерии [9], но вопрос о влиянии поломки стента на развитие рестеноза является спорным [10].

Чрескожная транслюминальная ангиопластика или имплантация периферических стентов первого поколения имели высокий процент рестеноза в течение 1 года наблюдения (>60%) и увеличение протяженности поражения. А в течение 2 лет первичная проходимость составляет 26% при протяженных поражениях бедренно-подколенного сегмента [11].

Сочетание повторного сужения оперированного артериального сегмента с поломками имплантированной конструкции способствовало дальнейшему изучению механических свойств нитиноловых стентов [8].

Основными направлениями в модификации стентов были: архитектура стента, состав материала стента и покрытие стента. Стенты нового поколения более прочные, но более адаптируемые и протяженные, длиной до 25 см, чтобы избежать имплантации нескольких стентов [11].

Вместе с тем сохраняется значительный риск поломки стентов второго поколения после их имплантации при протяженных поражениях ПБА, что

приводит к более высокой частоте рестенозов и реокклюзий — до 37% в течение года [9].

Артерии бедренно-подколенного сегмента находятся в мышечно-фасциальных каналах, в некоторых местах они фиксированы, а в других переходят в высокоподвижные. Эти особенности придают артериальной стенке уникальные биомеханические, анатомические и гемодинамические силы, которые вызывают изменения геометрии артерии во время движения конечности. Ходьба вызывает осевое сжатие, мышечно-скелетные взаимодействия связаны с радиальным сжатием и циклическими деформациями, также ритмический пульсирующий кровоток вызывает повторяющееся радиальное расширение. Эта уникальная биомеханическая среда не наблюдается в других сосудистых руслах и может объяснять склонность ПБА к атеросклеротическим поражениям, которые обычно являются диффузными и сложными по своей природе, плохо поддаются стандартным методам реваскуляризации, а также имеют тенденцию рецидивировать, что требует повторных вмешательств [12].

Основные тенденции в плане улучшения отдаленных результатов направлены на изменение свойств стентов, а работы об изменении биомеханических свойств ПБА отсутствуют. С учетом вышесказанного поиск оптимального способа лечения протяженных поражений ПБА в настоящее время можно определить как актуальное направление в ангиохирургии.

Согласно гипотезе представленного исследования, повышение подвижности дистального участка ПБА будет способствовать уменьшению кривизны изгиба стентированного артериального сегмента в этой зоне, что, в свою очередь, снизит риск поломки стента.

Для увеличения физиологической подвижности стентированной ПБА и снижения частоты рестеноза артериального просвета предлагается стандартное стентирование ПБА дополнить рассече-

нием передней стенки мышечно-фасциального футляра (*septum intermusculare vastoadductoria*). Предлагают проводить клипирование с отсечением 2 проксимальных артерий, огибающих коленный сустав и располагающихся в этой зоне. Эта процедура является стандартной при доступе к дистальному участку ПБА при операции бедренно-проксимально-подколенного шунтирования. Рассечение фасции в этой области и перевязка вышеназванных артерий не приводит к ограничению функции оперируемой артерии, что указывает на безопасность такой процедуры для пациента.

Целью исследования явилась оценка влияния процедуры рассечения *lamina vastoadductoria* с пересечением коллатеральных ветвей на проходимость стентированного сегмента ПБА при протяженных поражениях.

Материал и методы

Исследование выполнено в формате проспективного, одноцентрового, рандомизированного, в которое были включены 70 пациентов после реконструкции 70 сосудов в связи с поражением ПБА класса C, D по TASC II, ишемией 3-6 степени по Рутерфорду, давшие согласие на участие в исследовании. Пациентов с острой ишемией конечности в исследование не включали. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Демографические характеристики групп пациентов, сопутствующая патология указаны в таблице 2. Пациенты были рандомизированы на 2 группы в формате 1×1 методом конвертов. Группы сбалансированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии. В первой группе выполнялась стандартная процедура реваскуляризации со стентированием ПБА, во второй группе стентирование ПБА дополнялось фасциотомией в Гюнтеровом канале с пересечением коллатеральных ветвей.

Характеристика поражений артериального сегмента и ишемия конечности по Рутерфорду-Беккеру в группах указаны в таблице 3.

На госпитальном этапе всем пациентам измеряли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и проводили ду-

Таблица 1

Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст 45-80 лет	Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association)
Первичное поражение ПБА класса D по TASC II	Хроническое декомпенсированное "легочное" сердце
Ишемия нижней конечности 3-6 степени по Рутерфорду	Тяжелая печеночная или почечная недостаточность (билирубин >35 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин)
Согласие на участие в исследовании	Поливалентная лекарственная аллергия
Удовлетворительное русло оттока	Злокачественные онкологические заболевания в терминальной стадии с прогнозируемым сроком жизни до 6 мес.
	Острое нарушение мозгового кровообращения
	Выраженный кальциноз артерий нижних конечностей, толерантный к баллонной ангиопластике
	Пациенты со значимым поражением общей бедренной артерии
	Отказ больного от участия или от продолжения участия в исследовании

Таблица 2

Характеристика групп пациентов

	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	p-value
Пол, М/Ж	25/10	24/11	N/A
Средний возраст ($\pm$ стандартное отклонение)	65 $\pm$ 6,62	66,7 $\pm$ 9,39	0,256
Средний ЛПИ ($\pm$ стандартное отклонение)	0,49 $\pm$ 0,114	0,51 $\pm$ 0,096	1,0
Артериальная гипертензия	31 (89%)	32 (91%)	0,671
Гиперхолестеринемия	14 (40%)	20 (57%)	0,396
Курение	17 (49%)	22 (63%)	0,393
Хроническая почечная недостаточность	13 (37%)	8 (23%)	0,196
Сахарный диабет	13 (37%)	6 (17%)	0,538
Ишемическая болезнь сердца	28 (80%)	28 (80%)	1,0

Таблица 3

Распределение степени ишемии конечностей в группах и характеристика поражения артериального русла

Степень ишемии конечности (Рутерфорд)	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	p-value
3	29 (83%)	25 (71%)	0,32
4	4 (11%)	7 (20%)	0,41
5	1 (3%)	3 (9%)	0,61
6	1 (3%)	0	1
Характеристика поражения артериального русла			
Стеноз/окклюзия	12/23	10/25	p=0,741
Протяженность поражения артериального русла ($\pm$ стандартное отклонение)	22,92 $\pm$ 5,62 (см)	21,2 $\pm$ 5,42 (см)	p=1
Средний диаметр артерии	5 $\pm$ 0,81 (мм)	4,73 $\pm$ 0,76 (мм)	p=0,15
Русло оттока по Рутерфорду	6,32 $\pm$ 1,71 (баллы)	6,04 $\pm$ 2,43 (баллы)	p=0,79

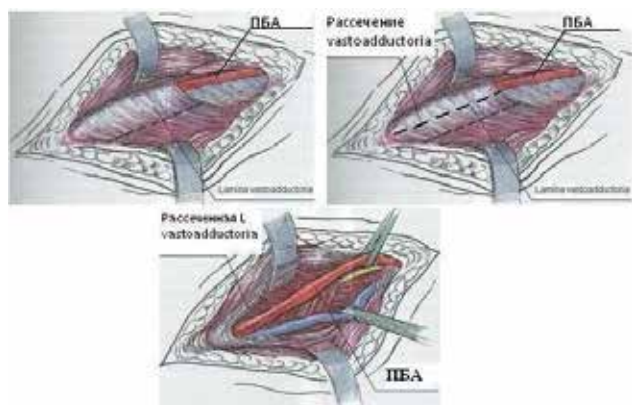


Рис. 1 Этапы рассечения фасции I. vastoadductoria.

плексное сканирование артерий нижних конечностей на аппарате VOLUSON 730 (GE Healthcare, Zipf, Austria) для оценки гемодинамических характеристик. Также проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ)-ангиографию артерий нижних конечностей на 320-срезовом СТ томографе Aquilion One (Toshiba, Tokyo, Japan) с шагом 1 мм с использованием контрастного вещества Iomeron 400 (Bracco, Milan, Italy) для уточнения анатомических особенностей и объема поражения артериального русла.

Медикаментозная подготовка включала назначение аспирина перед процедурой (300 мг/сут.), начиная, мини-

мум, за сут. После процедуры все исследуемые принимали аспирин (100 мг/сут.) длительно и клопидогрель (75 мг/сут.) в течение 3 мес.

В обеих группах доступ к артериям выполнялся ипсилатерально или контралатеральной пункцией общей бедренной артерии. Контралатеральный доступ применялся у пациентов с приустьевой окклюзией ПБА. Реканализация выполнялась гидрофильным 0,035-дюймовым проводником. Перед началом процедуры внутривенно вводили гепарин (5000 ЕД). Первичную ангиопластику выполняли непокрытыми баллонными катетерами. После ангиопластики имплантировали нитиноловый самораскрывающийся голо-металлический стент в соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца [13]. Имплантации стента не выполнялись в среднюю или дистальную трети подколенной артерии.

После стентирования ПБА во второй группе под местной анестезией на 1 сут. после операции выполняли доступ к дистальной части ПБА на выходе из Гюнтерова канала и 1 порции подколенной артерии. Рассекалась *septum intermusculare vastoadductoria*, лигировались и пересекались артерии: *a. superior medialis genus*, *a. superior lateralis genus* (рисунок 1).

В большинстве случаев для устранения поражения артерии потребовалась имплантация одного стента, однако в связи с протяженностью поражения или диссекцией артерии потребовалось использование нескольких стентов. Перекрытие стентов составляло ~5-10 мм (таблица 4).

Периоды наблюдения: госпитальный этап, через 6 и 12 мес. после выписки из стационара. При этом выпол-

Таблица 4

Количество имплантированных стентов

Количество имплантированных стентов	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	p-value
1	24 (69%)	25 (71%)	1
2	11 (31%)	10 (29%)	1

Таблица 5

Динамика изменения ЛПИ ($\pm$ стандартное отклонение) в контрольные точки

Периоды наблюдения	Группа 1	Группа 2	p-value
Перед вмешательством	0,49 $\pm$ 0,12	0,52 $\pm$ 0,1	1
Перед выпиской	0,9 $\pm$ 0,06	0,9 $\pm$ 0,1	1
3 мес.	0,84 $\pm$ 0,14	0,83 $\pm$ 0,15	1
6 мес.	0,76 $\pm$ 0,15	0,78 $\pm$ 0,17	1
12 мес.	0,7 $\pm$ 0,2	0,77 $\pm$ 0,16	1

нялась оценка клинической симптоматики со стороны нижних конечностей, измерение ЛПИ и ультразвуковое исследование (УЗИ) оперированного сегмента. При выявлении стеноза/окклюзии оперированного сегмента во время периода наблюдения, подтвержденных по УЗИ, пациентам дополнительно выполнялась МСКТ-ангиография артерий нижних конечностей.

Первичная конечная точка оценивается как первичная проходимость сосуда, а именно отсутствие бинарного рестеноза ($\geq 50\%$) и реокклюзии.

Вторичная комбинированная конечная точка включала в себя: успех процедуры, сохранение конечности, вторичную проходимость оперированного сегмента и интраоперационные осложнения.

Статистический анализ. Для проверки нормальности распределения количественных данных применяли W-критерий Шапиро-Уилка. Нормально распределенные количественные показатели представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическую значимость различий между группами по количественным признакам определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, а по качественным — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Сравнительный анализ кривых выживаемости, свободой от наступления клинически значимых событий проводили с помощью лог-рангового критерия, что графически выражали по методу Каплан-Мейер. Для выявления предикторов наступления того или иного значимого события использовали простую и множественную логистическую регрессию. Регрессию пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного события. Уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Успех хирургического вмешательства в обеих группах составил 100%, интраоперационные осложнения отсутствовали. Летальности в 30-суточный период не было. За период наблюдения 1 летальный исход во 2 группе от инфаркта миокарда, в 1 группе

зафиксировано 2 летальных исхода от инфаркта миокарда и метастазирования опухоли поджелудочной железы. В послеоперационном периоде в обеих группах отмечено увеличение ЛПИ. Динамика изменения ЛПИ в контрольные точки между группами достоверно не отличалась на всех сроках наблюдения (таблица 5).

Для оценки влияния сопутствующей патологии на рестеноз/реокклюзию был выполнен многофакторный анализ, по данным которого значимое влияние на отдаленный результат оказало наличие сахарного диабета (СД) 2 типа. Для уточнения влияния каждого фактора проведена логистическая регрессия, а также расчет отношения шансов.

Предиктором развития рестенозов/реокклюзий из сопутствующей патологии явилось наличие СД. При оценке влияния метода лечения на развитие рестеноза/реокклюзии метод логистической регрессии показал превосходство у пациентов с фасциотомией, по результатам метода отношения шансов значимого отличия между группами не выявлено (таблицы 6, 7).

При оценке влияния диаметра ПБА на отдаленные результаты метод корреляционной зависимости Спирмана показал, что чем меньше диаметр оперируемого сегмента, тем выше шанс развития рестеноза/реокклюзии (рисунок 2).

По результатам анализа корреляционной зависимости Спирмана степень ишемии не оказала влияния на первичную проходимость за период наблюдения (рисунок 3).

Первичная проходимость в контрольные точки для 1 группы составила: 3 мес. — 72%, 6 мес. — 60% и на 12 мес. — 36%. Для 2 группы первичная проходимость составила: 3 мес. — 80%, 6 мес. — 76% и 72% на 12 мес. (рисунок 4). На контрольной точке 12 мес. соотношение рестенозов/реокклюзий в 1 группе составило 3/13, а во второй группе 4/3 (рисунок 4).

За период наблюдения все пациенты принимали медикаменты по назначению.

Таблица 6

Предикторы возникновения рестенозов и реокклюзий оперированного сегмента (логистическая регрессия)

Предиктор	Отношение шансов [ДИ 95%]	p-value
Артериальная гипертензия	0,69 [0,1; 4,8]	0,7
Гиперхолестеринемия	0,44 [-1,98; 0,34]	0,16
Курение	0,84 [0,23; 3,13]	0,79
Хроническая почечная недостаточность	0,74 [-1,5; 0,93]	0,62
Сахарный диабет	0,18 [0,04; 0,81]	0,02
Ишемическая болезнь сердца	1,1 [0,26; 4,58]	0,89
Метод лечения	3,78 [1,1; 12,5]	0,026

Таблица 7

Предикторы возникновения рестенозов и реокклюзий оперированного сегмента (отношение шансов)

Предиктор	Отношение шансов [ДИ 95%]	p-value
Артериальная гипертензия	1,32 [0,31; 5,6]	0,71
Гиперхолестеринемия	1,52 [0,66; 3,47]	0,32
Курение	0,99 [0,44; 2,21]	0,98
Хроническая почечная недостаточность	1,07 [0,46; 2,5]	0,87
Сахарный диабет	2,5 [1,1; 5,65]	0,02
Ишемическая болезнь сердца	0,98 [0,37; 2,62]	0,97
Метод лечения	0,47 [0,2; 1,09]	0,08

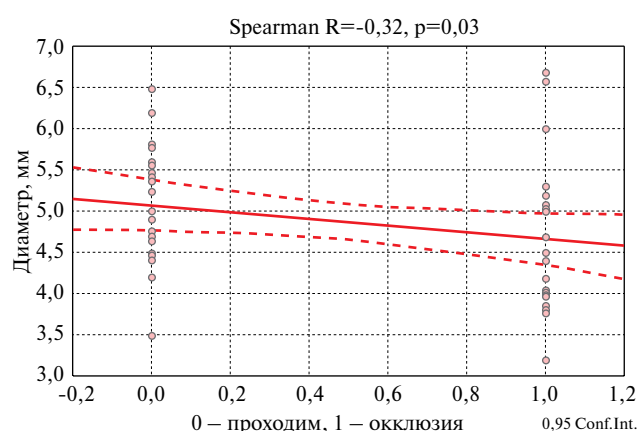


Рис. 2 Корреляционная зависимость первичной проходимости оперированного сегмента от диаметра ПБА.

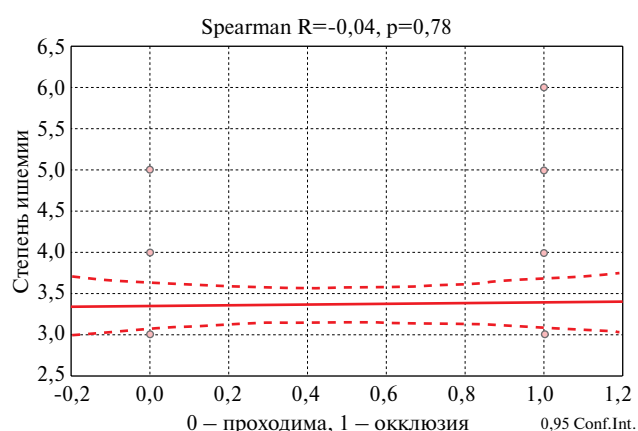


Рис. 3 Корреляционная зависимость первичной проходимости оперированного сегмента от степени ишемии конечности.

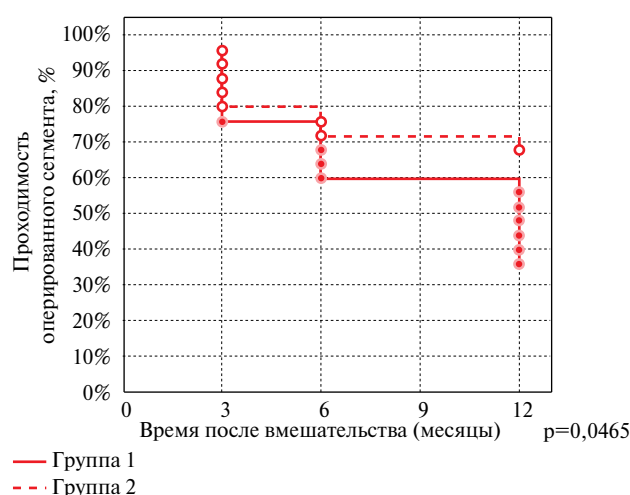


Рис. 4 Первичная проходимость оперированного сегмента.

Повторных реваскуляризирующих вмешательств за период наблюдения в обеих группах не было. У пациентов с развитием значимого рестеноза/реокклюзии оперированного сегмента явлений острой ишемии не возникло ни в одном случае, отмечался возврат хронической ишемии конечности до исходного уровня. У пациентов с ишемией 4-6 степени по Рутерфорду отмечено уменьшение явлений ишемии до 3 степени. Сохранение конечностей 100% в обеих группах.

Обсуждение

Тенденции реконструктивных вмешательств на артериальном русле в различных бассейнах направлены на увеличение доли эндоваскулярных процедур, что достаточно важно для возрастной категории пациентов с наличием большого количе-

ства сопутствующей патологии. В лечении пораженных ПБА классов А и В (TASC II) однозначное преимущество показали эндоваскулярные методики.

Технология стентирования при лечении коротких и протяженных поражений ПБА показала преимущество над баллонной ангиопластикой. В свою очередь применение баллонов и стентов с лекарственным покрытием снижает интенсивность неинтимальной гиперплазии [11].

И, если в лечении атеросклеротических поражений ПБА классов А и В на первом месте стоит эндоваскулярная хирургия, то в отношении протяженных поражений классов С, D продолжаются дискуссии. Несмотря на высокий процент технического интраоперационного успеха, отдаленные результаты сохраняются неудовлетворительными [7, 8].

При сравнении баллонной ангиопластики со стентированием при протяженных поражениях ПБА, стентирование имеет лучшие показатели первичной проходимости в краткосрочный период. При увеличении длины стентированного сегмента возрастает риск поломки стента [8]. В определенной степени это связано с уникальными особенностями биомеханики ПБА, которые не встречаются в других сосудистых бассейнах [14].

Для снижения риска поломки стента и улучшения отдаленных результатов стентирования протяженных поражений ПБА разработаны плетеные нитиноловые стенты, методики улучшения технических характеристик голометаллических стентов. Но в настоящее время степень рестеноза при использовании плетеных стентов составляет от 30% до 40% в течение года (RAPID study — Legflow® Paclitaxel Eluting Balloon (LPEB) with stentplacement versus standard percutaneous transluminal angioplasty with stentplacement for the treatment of occlusive disease of the superficial femoral artery).

Представленная работа была направлена на изучение влияния новой методики на результаты стентирования протяженных поражений ПБА классов С, D с использованием нитиноловых самораскрывающихся стентов. Полученные результаты по первичной проходимости в течение одного года у пациентов с рассечением фасции составили 72%, что несколько выше, чем в ретроспективных исследованиях, таких как DURABILITY-200 (Physician Initiated Trial Investigating the Efficacy of the Implant of EverFlex 200 mm Long Nitinol Stents in TASC C&D Femoropopliteal Lesions) (64,8%), STELLA (Long Superficial Femoral Artery Stenting With SuperA Interwoven Nitinol Stents) (66%), SUPERStudy (Randomized Trial of the SMART Stent versus Balloon Angioplasty in Long Superficial Femoral Artery Lesions) (45,9%). А при сравнении с контрольной группой

первичная проходимость достоверно выше (36% vs 72%). При этом протяженность пораженного сегмента в представленном исследовании сопоставима между группами — $22,92 \pm 5,62$ см и $21,2 \pm 5,42$ см, а также с другими исследованиями: 24,2 см (DURABILITY-200) и 22 см (STELLA) [12].

Предикторами, достоверно влияющими на отдаленный результат при расчете методом логистической регрессии, стали СД и метод лечения. Так как в исследование были включены пациенты с удовлетворительным артериальным руслом голени, анализ поражения русла голени в качестве предиктора рестеноза не выявил значимого влияния на отдаленные результаты.

Исследование имело определенные ограничения, т.к. проводилось в формате одноцентрового, пилотного исследования. Осложнений в области операционных доступов в обеих группах не отмечено.

Метод рассечения *lamina vastoadductoria* после стентирования поражений ПБА классов С, D показал хорошую первичную проходимость в течение 1 года. Также было отмечено улучшение показателя ЛПИ и клинических показателей в контрольные точки, таких как степень ишемии конечности.

Учитывая значимое влияние нарушения углеводного обмена и изменений микроциркуляторного русла на отдаленную проходимость [15], вероятно, стоит исключить из дальнейшего исследования пациентов с тотальным поражением артерий голени и СД.

Заключение

Рассечение *lamina vastoadductoria* с пересечением коллатеральных ветвей в зоне коленного сустава безопасно и не приводит к ограничению функции конечности.

Изменение биомеханических свойств дистального сегмента ПБА способствует улучшению показателей первичной проходимости при стентировании протяженных поражений ПБА.

Предварительные результаты одноцентрового, пилотного исследования демонстрируют безопасность и годовую эффективность стентирования ПБА в сочетании с фасциотомией в Гюнтеровом канале, что подчеркивает необходимость проведения более масштабных клинических исследований для оценки этого подхода на фоне стандартного стентирования ПБА и оценку результатов в отдаленный период наблюдения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(4):583-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01123.x.
- Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet.* 2013;382(9901):1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
- Balzer JO, Thalhammer A, Khan V, et al. Angioplasty of the pelvic and femoral arteries in PAOD: results and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):48-56. doi:10.1016/j.ejrad.2010.04.016.
- Gallagher KA, Meltzer AJ, Ravin RA, et al. Endovascular management as first therapy for chronic total occlusion of the lower extremity arteries: comparison of balloon angioplasty, stenting, and directional atherectomy. *J Endovasc Ther.* 2011;18(5):624-7. doi:10.1583/11-3539.1.
- de Boer SW, van den Heuvel DA, de Vries-Werson DA, et al. Short-term Results of the RAPID Randomized Trial of the Legflow Paclitaxel-Eluting Balloon With Supera Stenting vs Supera Stenting Alone for the Treatment of Intermediate and Long Superficial Femoral Artery Lesions. *J Endovasc Ther.* 2017;24(6):783-92. doi:10.1177/1526602817725062.
- Tosaka A, Soga Y, Iida O, et al. Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *JACC.* 2012;59(1):16-23. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.036.
- Scheinert D, Scheinert S, Sax J, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *JACC.* 2005;45(2):312-5. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.026.
- Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(8):923-33. doi:10.1016/S1051-0443(07)61570-X.
- Adlakha S, Sheikh M, Wu J, et al. Stent fracture in the coronary and peripheral arteries. *J Interv Cardiol.* 2010;23(4):411-9. doi:10.1111/j.1540-8183.2010.00567.x.
- Bosiers M, Torsello G, Gißler HM, et al. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther.* 2009;16(3):261-9. doi:10.1583/08-2676.1.
- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *JACC.* 2013;61(24):2417-27. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.034.
- Rabtsun A, Karpenko A, Zoloev DG, et al. Remote Endarterectomy and Lamina Vastoadductoria Dissection Improves Superficial Femoral Artery Biomechanical Behavior during Limb Flexion. *Ann Vasc Surg.* 2018;50:112-8. doi:10.1016/j.avsg.2017.12.007.
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC.* 2017;69(11):1465-508. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.008.
- Elmahdy MF, Buonamici P, Trapani M, et al. Long-Term Primary Patency Rate After Nitinol Self-Expandable Stents Implantation in Long, Totally Occluded Femoropopliteal (TASC II C & D) Lesions. *Heart, Lung and Circulation.* 2017;26(6):604-11. doi: 10.1016/j.hlc.2016.09.011.
- Karaskov AM, Kamenskaya OV, Klinkova AS, et al. The functional state of peripheral perfusion in patients with combined lower limb ischemia and Type 2 diabetes mellitus during revascularization of the main arteries. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija.* 2015;19(1):78-83. (In Russ.) Караськов А.М., Каменская О.В., Клинова А.С. и др. Функциональное состояние периферической перфузии у больных ишемией нижних конечностей в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при реваскуляризации магистральных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2015;19(1):78-83. doi:10.21688/1681-3472-2015-1-78-83.

Питание — один из важных факторов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом

Рудченко И. В.¹, Тыренко В. В.², Качнов В. А.²

¹ФГАУ “Военный инновационный технополис “ЭРА” Минобороны России. Анапа; ²ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова” Минобороны России. Санкт-Петербург, Россия

В статье рассматриваются вопросы различных типов питания и его влияния на кардиоваскулярную патологию, потенциальные преимущества того или иного рациона питания для сердечно-сосудистой системы. Охарактеризованы проблемы в изучении влияния питания на кардиоваскулярную патологию. Отдельное внимание уделено растительной диете и ее влиянию на атеросклероз. Проведен анализ крупного исследования PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study), в котором изложен современный взгляд на диету, а также на развитие сердечно-сосудистой патологии. **Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, питание, атеросклероз, растительная диета, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/07-2019

Рецензия получена 26/08-2019

Принята к публикации 29/08-2019



Для цитирования: Рудченко И. В., Тыренко В. В., Качнов В. А. Питание — один из важных факторов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2301. doi:10.15829/1728-8800-2020-2301

Nutrition as one of the important factors in prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases

Rudchenko I. V.¹, Tyrenko V. V.², Kachnov V. A.²

¹Military Innovative Technopolis ERA. Anapa; ²Kirov Military Medical Academy. Saint-Petersburg, Russia

The article discusses the issues of nutrition types and related effects on cardiovascular disease, the potential benefits of a particular diet for the cardiovascular system. The problems in studying the nutrition effect on cardiovascular diseases are characterized. Special attention is paid to the plant-based diet and its effect on atherosclerosis. An analysis of PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological) study, which contains a modern view of the diet and the development of cardiovascular diseases, is carried out.

Key words: cardiovascular diseases, nutrition, atherosclerosis, plant-based diet, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
ignatrudchenko@mail.ru

Received: 19/07-2019

Revision Received: 26/08-2019

Accepted: 29/08-2019

For citation: Rudchenko I. V., Tyrenko V. V., Kachnov V. A. Nutrition as one of the important factors in prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2301. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2301.

Rudchenko I. V.* ORCID: 0000-0001-7737-3604, Tyrenko V. V. ORCID: 0000-0002-0470-1109, Kachnov V. A. ORCID: 0000-0002-6601-5366.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, PURE — Prospective Urban and Rural Epidemiological Study.

Введение

На протяжении десятилетий рацион здорового питания оставался важнейшим аспектом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом. В настоящее

время Американская ассоциация сердца/Американский колледж кардиологов (American Heart Association/American College of Cardiology, АНА/ACC) рекомендует рационы питания, основанные на конкретных питательных веществах (например,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (911) 753-47-59

e-mail: ignatrudchenko@mail.ru

[Рудченко И. В.* — к. м. н., начальник испытательной лаборатории (биотехнических систем и технологий), ORCID: 0000-0001-7737-3604, Тыренко В. В. — д. м. н., профессор, начальник кафедры и клинической факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109, Качнов В. А. — к. м. н., преподаватель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6601-5366].

различные жиры, белки, углеводы, пищевые волокна и т.д.) [1, 2]. Потенциальные преимущества для сердечно-сосудистой системы того или иного рациона еще не до конца ясны, и наука о питании продолжает развиваться. На пути создания базы научных данных в области питания возникают важные проблемы, отчасти обусловленные сложной взаимосвязью между питательными веществами, а отчасти связанные с путаницей в моделях здорового образа жизни, что ведет к изменениям в привычках питания. В то же время, имеются некоторые противоречивые рационы и продукты питания, а также питательные вещества, которые средства массовой информации пропагандируют как здоровое питание. В этом обзоре рассматриваются некоторые из наиболее популярных пищевых тенденций и рационов питания, которые предлагаются в качестве здорового питания сердечно-сосудистой системы, чтобы предоставить врачам точную информацию по питанию необходимую для обсуждения ее с пациентами в различных клинических ситуациях.

Проблемы в изучении влияния питания на заболевания, обусловленные атеросклерозом

За последние десятилетия появились исследования, которые значительно расширили понимание роли диеты в профилактике и лечении ССЗ, связанных с атеросклерозом. Совокупность фактических данных включает рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные исследования, исследования “случай-контроль”, а также систематические обзоры и метаанализы [3].

Несмотря на множество доказательств, полученных в РКИ, проверяющих пищевые гипотезы, получить значимые данные для всех взаимосвязей между питанием и здоровьем не представляется возможным. Изучение профилактического влияния диеты на исходы ССЗ, обусловленных атеросклерозом, требует многих лет, т.к. атеросклероз развивается в течение десятилетий, и проведение РКИ является весьма дорогостоящим [4]. Большинство исследований имеют относительно короткую продолжительность и ограниченную выборку. В этих исследованиях также имеются ограничения по изучению рациона питания, обусловленные отсутствием в них “слепоты”, а также путаницы из-за несовершенного контроля диеты (замена одного питательного вещества или пищи другим влияет на различные аспекты диеты). Кроме того, некоторые вопросы отношения к питанию и здоровью не могут быть оценены с этической точки зрения. Например, было бы неэтично изучать влияние определенных питательных веществ (например, натрия, транс-жиров) на заболеваемость и смертность от ССЗ, поскольку они увеличивают основные факторы риска (ФР) развития ССЗ.

Эпидемиологические исследования показали связь между диетой, ФР развития ССЗ, а также сердечно-сосудистыми событиями. Проспективные когортные исследования наиболее убедительны, т.к. оценка диетического воздействия предшествует развитию заболевания [3]. К ограничениям проспективных наблюдательных исследований можно отнести: неточное количественное определение экспозиции; предвзятость исследуемых, характеризующаяся потреблением продуктов питания, нарушающих диету, которую трудно контролировать (например, при стрессе); невозможность оценить некоторые ФР; различный эффект питания (пищевое воздействие варьирует в зависимости от индивидуальных, генетических характеристик). Важно подчеркнуть, что многие виды здорового питания пересекаются с другими аспектами здорового образа жизни, такими как регулярная физическая активность, достаточный сон, отказ от курения и т.д., что может еще больше осложнить интерпретацию результатов исследований. Исследования типа “случай-контроль” недороги, относительно просты в проведении и могут дать важную информацию о связи между воздействием питания и исходом. Однако основным ограничением является способ выбора исследуемой популяции или сбора ретроспективных данных [4]. В исследованиях по питанию, которые включают ведение дневника питания или сбор информации о частоте приема пищи (т.е. напоминание или запись), точность записи потребления пищи в течение длительных периодов может быть проблематичной и ошибочной. Появление мобильных технологий и электронных пищевых дневников может повысить точность учета потребления пищи, что позволит получить более убедительные доказательства влияния питания на ССЗ. Наконец, развитие знаний о питании еще более осложняется влиянием финансирования со стороны частного сектора, что влияет на тенденции в области питания [5].

Различные типы питания и атеросклероз

Ежегодно публикуется множество новых “чудодейственных” диетических книг, в которых утверждается, что именно диета, изложенная в них, способствуют укреплению здоровья, влияет на потерю веса и снижает риск развития заболеваний, в т.ч. атеросклероза. Хотя база научных данных для некоторых из этих диет ограничена, существует несколько рационов питания, применение которых продемонстрировало снижение риска многих хронических заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). Клиницисты должны понимать специфические и общие черты таких моделей здорового питания в качестве основы для оценки требований к новым, широко рекламируемым, здоровым диетам. Основанные на фактических данных

здоровые рационы питания содержат много фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, бобовых и орехов в умеренных количествах, некоторые из диет включают ограниченное количество постного мяса (птицу), морепродукты, нежирные молочные продукты, растительное масло. Эти рационы питания максимально исключают насыщенные и транс-жиры, натрий, сахар и рафинированные продукты.

В Американском руководстве по питанию (2015-2020 Dietary Guidelines for Americans) рекомендуются 3 режима здорового питания [6]:

- схема здорового питания в стиле США;
- здоровое питание в средиземноморском стиле;
- модель здорового вегетарианского питания.

Медицинские работники должны владеть информацией по этим диетическим схемам питания, чтобы эффективно обучать пациентов кардиологического профиля рекомендациям по здоровому питанию.

Данные о пользе здорового рациона питания были представлены в исследовании REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) [7]. В этом популяционном проспективном исследовании, включавшем взрослых представителей европеоидной и негроидной рас в возрасте >45 лет (зарегистрированных с 2003г по 2007г) представлена оценка 5 рационов питания у 17188 обследуемых: 1) основанный на полуфабрикатах (например, красное мясо, макаронные изделия (паста), жареный картофель, фаст-фуд и т.д.), 2) растительный (вегетарианский), 3) углеводный (десерты, хлеб, сладкие завтраки, шоколад, конфеты), 4) южная модель питания (яйца, жареная пища, колбасные изделия, газированные лимонады), 5) рацион, включающий алкоголь и салаты (листовые овощи, помидоры, вино, масло, ликер).

Южный рацион, в котором было много жиров, жареной пищи, яиц, обработанного мяса, а также подслащенных напитков, был самым вредным. Южная модель питания была связана с увеличением на 56% острых случаев ИБС в течение <6 лет наблюдения. Также отмечено увеличение смертности на 50% у пациентов с хроническим заболеванием почек и на 30% увеличение инсульта. Большее потребление пищи по южной модели питания было связано с более высокой вероятностью курения, более низкой физической активностью и более высоким средним индексом массы тела, и окружностью талии по сравнению с более низким потреблением. Наконец, более высокое потребление пищи по южному типу было связано с более высокой распространенностью артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета (СД) 2 типа.

Результаты, полученные на большой когорте из NHS (Nurses' Health Study) и HPFS (Health

Professionals Follow-up Study), также указывают на значительно повышенный риск смерти при более высоком потреблении транс- и насыщенных жиров, но более низкие показатели смертности при потреблении ненасыщенных жиров, как полиненасыщенных, так и мононенасыщенных. Было отмечено, что все источники животного белка (красное мясо и переработанное красное мясо, птица, яйца, рыба) увеличивают смертность от всех причин по сравнению с растительным белком, причем обработанное красное мясо ассоциируется с наибольшим количеством смертей от ССЗ, а потребление яиц связано с увеличением смертности от рака [8].

Существует доказательство того, что здоровая диета полезна для пациентов с клинической формой любого заболевания, обусловленного атеросклерозом. В исследованиях ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) были обследованы пожилые женщины и мужчины (средний возраст 66,5 лет) с ССЗ или СД 2 типа, получавшие необходимые лекарственные препараты [9]. Для оценки использовались два диетических индекса: модифицированный Alternative Healthy Eating Index и Diet Risk Score. Было обнаружено, что пациенты в более здоровых квинтилях распределения по модифицированному Alternative Healthy Eating Index имели значительно более низкий риск смерти от заболеваний атеросклеротического генеза. Снижение риска смерти от всех ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта составило 35%, 14% и 19%, соответственно. При этом снижение риска смерти не зависело от приема лекарственных препаратов.

В NHS и HPFS, в которые вошли 4098 участников, перенесших ИМ, была оценена связь качества диеты с общей и сердечно-сосудистой смертностью [10]. Диета оценивалась каждые 4 года с использованием опросника частоты питания. После ~9 лет наблюдения среди участников с наибольшим улучшением качества питания до и после ИМ наблюдалось снижение смертности от всех причин на 29% и снижение смертности от ССЗ на 40% по сравнению с крайними квинтилями Healthy Eating Index.

В отчете исследования STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) с участием 15482 пациентов со стабильной ИБС из 39 стран было продемонстрировано, что более строгое соблюдение режима средиземноморской диеты уменьшало число ССЗ. После 3,7 лет наблюдения отмечалось снижение ССЗ на 5% при каждом увеличении показателя средиземноморской диеты на 1 пункт, когда показатель составлял >12 (категории оценок средиземноморской диеты составляли ≤12, 13-14 и ≥15, что представляет увели-

чение числа групп продуктов, включенных в традиционную средиземноморскую диету) [11].

Результаты упомянутых выше исследований убедительно подтверждают схемы здорового питания, включающие высокое потребление фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, в умеренных количествах — бобовых и орехов, а также ограниченное количество постного мяса, рыбы, нежирных молочных продуктов, растительных масел. Помимо этого, здоровое питание исключает, либо содержит минимальное количество насыщенных и транс-жиров, натрия, сахара и рафинированных продуктов; рекомендуется физическая активность сопоставимая потребляемой энергии для поддержания нормального веса.

Преимущества растительной диеты

Рационы питания, целиком основанные на потреблении растительных продуктов, становятся все более популярными благодаря множеству заявленных преимуществ для здоровья. В веганском рационе питания отсутствуют все продукты животного происхождения, в то время как вегетарианская диета обычно представляет собой диету, не содержащую мясных продуктов, но может включать молочные продукты и яйца. Все растения содержат белок, но в разных количествах. Продукты, богатые растительными белками, такие как бобовые, содержат столько же или больше белка, чем большинство продуктов животного происхождения, но без натрия и жира. Одна чашка вареной чечевицы содержит 18 г белка (без жира и натрия). Для сравнения, средний стейк на 120-150 г может содержать до 45 г белка, а также 12 г насыщенных жирных кислот, что составляет почти 2/3 рекомендуемой суточной нормы [12]. Нет необходимости намеренно комбинировать или “дополнять” растительную пищу для получения необходимого количества белка [13]. Хотя количество незаменимых аминокислот варьирует от одного продукта к другому, почти все продукты растительного происхождения содержат большинство незаменимых аминокислот. При тщательном планировании диеты — включении различных растительных продуктов — организм получает достаточное количество незаменимых аминокислот.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что растительные диеты связаны со снижением риска ССЗ, связанных с атеросклерозом. В Европейском проспективном исследовании The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition участвовали 44561 мужчин и женщин, находившихся под наблюдением в течение 11,6 лет. Из всех включенных исследуемых 15151 (34%) были вегетарианцами (не употребляли мясо и рыбу) [14]. Вегетарианцы имели более низкие средние значения индекса массы тела, более низкий

уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, более низкие показатели систолического артериального давления и снижение риска развития ИБС на 32%. В США вегетарианские рационы питания связаны с более низкой распространенностью СД 2 типа и метаболического синдрома [15, 16]. Метаанализы также показали, что в сравнении со всеядным рационом питания вегетарианские рационы связаны с более здоровой массой тела и артериальным давлением [17, 18]. Кроме того, имеются данные о том, что население, потребляющее преимущественно растительную пищу, редко страдает ССЗ. К ним относятся жители острова Окинава, высокогорья Новой Гвинеи, сельские китайцы, жители центральной Африки и население северной Мексики [19-22].

Клинические исследования продемонстрировали преимущества растительных рационов питания и у пациентов с ИБС. В 1983 и 1990 гг проводились РКИ, в которых в качестве “лекарства” изучали здоровый образ жизни, включавший в себя вегетарианскую диету с низким содержанием жиров, умеренные физические нагрузки, социальную поддержку и тренировки по управлению стрессом. Была зафиксирована существенная положительная динамика течения ИБС в виде улучшения функции желудочков (по данным радионуклидной вентрикулографии), увеличения перфузии миокарда на 400% (по данным позитронно-эмиссионной томографии сердца), регрессии коронарного атеросклероза (по данным количественной коронарографии), а также в 2,5 раза меньше сердечно-сосудистых событий по сравнению с рандомизированной контрольной группой [23-26]. Обнаружена корреляция между соблюдением этого образа жизни и изменениями в диаметре стеноза. В двух проектах было продемонстрировано значительное улучшение течения атеросклеротического процесса: снижение стенокардии в течение нескольких нед., снижение потребности в медикаментах и потребности в реваскуляризации на 77% [27, 28]. Кроме того, в 1995 и 2014 гг было показано, что целенаправленное диетическое вмешательство на основе растительных продуктов предотвращает ИБС в виде регрессии атеросклероза (по данным ангиографии) и реперфузии миокарда (по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии) [29-31]. На основании полученных результатов было высказано предположение, что диета растительного происхождения может остановить прогрессирование коронарного атеросклероза и способствовать его регрессии (рисунки 1, 2).

Несколько лет назад в большом проспективном когортном исследовании, проведенном специалистами здравоохранения США, была описана связь между потреблением животного и растительного белков и показателями смертности [32]. Это иссле-

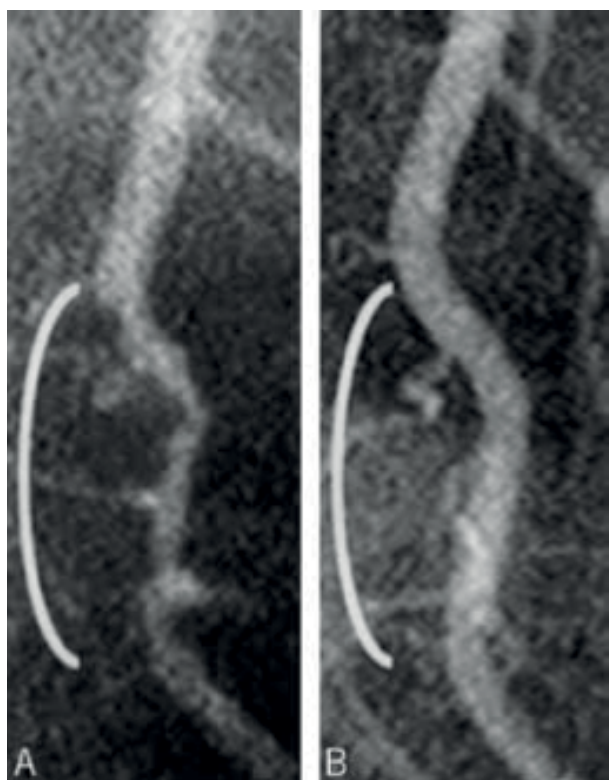


Рис. 1 Коронарограмма с пораженной дистальной левой передней нисходящей артерией (А). Через 32 мес. растительного питания без гипополипидемической терапии артерия восстановила свою нормальную конфигурацию (В) [31].

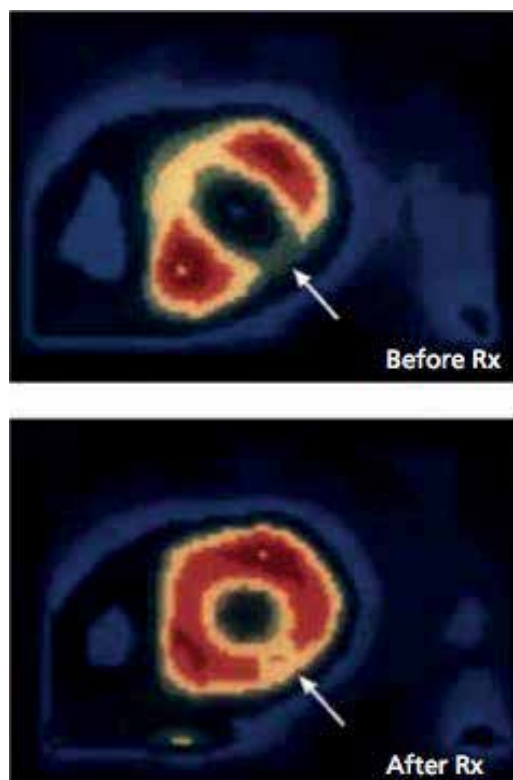


Рис. 2 Позитронно-эмиссионная компьютерная томография пациента с ИБС (стрелкой обозначена область миокарда с недостаточным кровотоком) (вверху). Всего через 3 нед. растительного питания зафиксировано восстановление кровотока (внизу) [31].

дование продемонстрировало увеличение смертности от всех причин, в т.ч. от ССЗ, при высоком потреблении животного белка (включая переработанное красное мясо, необработанное красное мясо и яйца). Между высоким потреблением растительного белка и уровнем смертности была обнаружена обратная связь.

Следует отметить, что описанные выше исследования, характеризующие регрессию атеросклероза, были выполнены в 1980-1990гг, и лишь ограниченному количеству исследователей удалось повторить такие результаты, что в свою очередь оставляет значительное количество вопросов в отношении лечения атеросклероза растительной диетой.

Современное понимание вопросов питания

На конгрессе Европейского общества кардиологов-2017 врачами-учеными представлены результаты исследования PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiologica Study) [33]. Эта работа была посвящена изучению влияния потребления насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и углеводов на развитие ССЗ и общую смертность, а также выявлению ассоциаций между макронутриентами и ИМ, ишемическим инсультом, смертностью от ССЗ и смертностью от всех причин. В исследова-

ние включены >135 тыс. человек в возрасте 35-70 лет из 18 стран мира с низким, средним и высоким уровнями доходов. Отмечено, что потребление белка и жиров, в т.ч. насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот, уменьшалось по мере снижения уровня доходов населения, а потребление углеводов и полиненасыщенных жирных кислот увеличивалось в странах с низким доходом. В исследуемых группах, рацион которых содержал наибольшее количество углеводов (>60% от общего калоража), зафиксировано значительное увеличение риска общей смертности по сравнению с квартилем, куда попали лица, минимально употреблявшие продукты с высоким гликемическим индексом ($p=0,0001$). Диета с повышенным содержанием жиров (>35% от общего калоража) ассоциировалась с более низким процентом общей смертности ($p=0,0001$), инсульта ($p=0,05$), а также смертности, не связанной с ССЗ ($p=0,01$). Рационы, содержащие от 10% до 15% насыщенных жирных кислот, коррелировали с меньшим риском общей смертности, по сравнению с диетой, содержащей наименьшее количество насыщенных жирных кислот ($p=0,0088$). Отмечено, что высокий процент полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в рационе приводил к снижению общей смертности на 20% ($p=0,0001$) и 19% ($p=0,001$), соответственно.

При этом, корреляция между общим потреблением жиров и риском смертности от ИМ или ССЗ отсутствовала.

Признавая, что традиционное представление о питании с целью снижения смертности и риска развития ССЗ остается сфокусированным на снижении до очень низких значений употребления жиров, и в особенности насыщенных, главный автор исследования считает, что PURE бросает вызов этой конкретной точке зрения. Размышляя о том, какие компоненты высококачественного рациона для мирового населения следует пересмотреть, он полагает, что умеренное потребление молочных продуктов и мяса связано с более низким риском ССЗ и смерти. Это отличается от текущих рекомендаций по рациону питания [34].

Современные рекомендации по диете, помогающей избежать ССЗ, основаны на исследованиях, проведенных несколько десятков лет назад в странах с высоким доходом, в которых рацион питания был очень разнообразным, и в то время, когда употребление жиров в некоторых странах было на более высоких уровнях, чем сегодня в Европе и Северной Америке.

“Натуральные жиры, по всей видимости, обладают защитным эффектом при умеренном потреблении, что позволяет полагать существование для макроэлементов U-образной кривой — слишком высокое потребление может быть вредным, так же, как и слишком низкое. Слишком высокий уровень отражает избыточное питание, слишком низкий уровень — неполноценность питания, т.е. всегда существует золотая середина. Это подробно показано на примере очень многих микроэлементов и большинства физиологических систем, и описано как главный принцип во многих руководствах по питанию” [34]. Длительно существующие тенденции по умолчанию побуждают людей сокращать потребление жиров и избыточное потребление углеводов, что, согласно PURE, теперь может быть менее полезным.

Несмотря на то, что питание — это основная часть исследования PURE, оно имеет и другие составляющие, в т.ч. изучение доступа к здравоохранению, стоимость непатентованных лекарств в разных странах. Показано, что доступность здравоохранения была хуже в более бедных странах. Врачей и исследователей всегда интересовало, почему в странах с низким доходом доля ССЗ выше, чем с высоким. Предполагали, что люди в странах с низким доходом имели больше ФР. В исследовании PURE показано, что это не так. Причина заключается в разнице доступности здравоохранения. Одно из наиболее важных открытий исследования PURE — это то, что доступность качественной медицинской помощи означает, по меньшей мере, столько же, сколько и снижение ФР. Это делает здравоохранение таким же важным, как и контроль ФР у населения [34].

Заключение

Считаем, что предпочтения в питании могут быть одним из самых важных факторов, определяющих развитие ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Тем не менее, нельзя забывать и о медикаментозной терапии атеросклероза, в частности, о статинах. Именно эта группа препаратов показала высокую эффективность в снижении уровня холестерина, прогрессирования атеросклероза, а также снижение частоты острых сердечно-сосудистых событий. Помимо этого, некоторые исследования показали возможность регрессии атеросклеротических бляшек под действием статинов. Диетотерапия в комбинации с медикаментозным лечением может замедлить прогрессирование ССЗ атеросклеротического генеза у подавляющего большинства пациентов.

За прошедшие несколько десятилетий отмечалось значительное и устойчивое снижение заболеваемости ИБС, однако смертность от этой патологии по-прежнему занимает лидирующую позицию. Тысячи стентированных пациентов не придерживаются должного питания ввиду их недостаточного информирования врачами по вопросам питания, поэтому они не достигают необходимого снижения сердечно-сосудистого риска. Хотя медикаменты оказывают определенное влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза, они не влияют на его этиологию. Неудивительно, что большинство пациентов, сталкиваясь с прогрессированием ИБС, увеличивают прием препаратов, чаще подвергаются коронарографии, проходят повторные инвазивные процедуры, страдают от постепенной инвалидизации и, зачастую, гибнут от болезни, вызванной неправильным питанием, поскольку основная причина осталась без внимания. Например, в Европе было проведено исследование по изучению плотности ресторанов быстрого питания и ее связи с распространенностью ССЗ. Было показано, что повышение плотности ресторанов быстрого питания в городских районах, а именно ≥ 1 ресторана в пределах 500 м, сопровождалось ростом ССЗ, и, в частности, ИБС, в сравнении с районами без точек фаст-фуда. При таком же наблюдении в пределах 1000 м и 3000 м отмечалось снижение уровня сердечно-сосудистой патологии пропорционально снижению плотности ресторанов быстрого питания [35].

Подводя итоги, следует отметить, что современный интервенционный подход к лечению ИБС не может вылечить заболевание, и, следовательно, уменьшить смертность, помимо этого, является финансово затратным. Безопасность, дешевизна, скорость и устойчивость результатов правильного питания, описываемая в исследованиях, предлагают новую парадигму, отличающуюся от традиционно практикуемой. Хотелось бы напомнить, что еще в далеком прошлом великий древнегреческий врач Гиппократ отмечал, что пища, которую упо-

требляют люди, влияет не только на чувство голода, но и здоровье в целом, а также на характер заболеваний. В связи с этими наблюдениями Гиппократ наставлял: “Ваша пища должна быть лекарством, а ваши лекарства — пищей”. Представленная статья о связи питания и сердечно-сосудистой патологии показывает, что данное высказывание актуально и в настоящее время. В связи с этим врачам

необходимо чаще общаться со своими пациентами, обсуждая вопросы правильного питания, а не только акцентировать внимание на медикаментозной терапии.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2014;63:25 Part B.:2960-84. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.003.
- Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, et al. Implementing American heart association pediatric and adult nutrition guidelines: a scientific statement from the American heart association nutrition committee of the council on nutrition, physical activity and metabolism, council on cardiovascular disease in the young, council on arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology, council on cardiovascular nursing, council on epidemiology and prevention, and council for high blood pressure research. Circulation. 2009 Mar 3;119(8):1161-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191856.
- Maki KC, Slavin JL, Rains TM, et al. Limitations of observational evidence: implications for evidence-based dietary recommendations. Adv Nutr. 2014;5:1:7-15. doi:10.3945/an.113.004929.
- Davies HT, Crombie IK. Bias in case-control studies. Hosp Med. 2000 Apr;61(4):279-81. doi:10.12968/hosp.2000.61.4.1875
- Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar industry and coronary heart disease research: a historical analysis of internal industry documents. JAMA Internal Medicine. 2016;176:11:1680-5. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5394.
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans: 8th Edition. Washington, DC, 2015. <https://health.gov/our-work/food-nutrition/2015-2020-dietary-guidelines>. (22 February 2016).
- Shikany JM, Safford MM, Newby PK, et al. Southern dietary pattern is associated with hazard of acute coronary heart disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circulation. 2015;132:804-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014421.
- Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. JAMA Internal Medicine. 2016;176:8:1134-45. doi:10.1001/jamainternmed.2016.2417.
- Dehghan M, Mente A, Teo KK, et al. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31546 high-risk individuals from 40 countries. Circulation. 2012;126:2705-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103234.
- Li S, Chiuve SE, Flint A, et al. Better diet quality and decreased mortality among myocardial infarction survivors. JAMA Internal Medicine. 2013;173:19:1808-19. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9768.
- Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. Eur Heart J. 2016;37:25:1993-2001. doi:10.1093/eurheartj/ehw125.
- United States Department of Agriculture, Agriculture Research Service. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 14. 2001. Available at: <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-national-nutrient-database-standard-reference-legacy-release>.
- Craig WJ, Mangels AR, American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J Am Diet Assoc. 2009;109:1266-82. doi:10.1016/j.jada.2009.05.027.
- Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, et al. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. Am J Clin Nutr. 2013;97:3:597-603. doi:10.3945/ajcn.112.044073.
- Tonstad S, Butler T, Yan R, et al. Type of vegetarian diet, body weight and prevalence of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32:5:791-6. doi:10.2337/dc08-1886.
- Rizzo NS, Sabaté J, Jaceldo-Siegl K, et al. Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: the Adventist Health Study 2. Diabetes Care. 2011;34:5:1225-7. doi:10.2337/dc10-1221.
- Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, et al. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. JAMA Internal Medicine. 2014;174:4:577-87. doi:10.1001/jamainternmed.2013.14547.
- Barnard ND, Levin SM, Yokoyama Y. A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. J Acad Nutr Diet. 2015;115:6:954-69. doi:10.1016/j.jand.2014.11.016.
- Willcox B, Willcox D, Todoriki H, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging. Ann NY Acad Sci. 2007;1114:1:434-55. doi:10.1196/annals.1396.037.
- Sinnett PF, Whyte HM. Epidemiological studies in a total highland population, Tukisenta, New Guinea. Cardiovascular disease and relevant clinical, electrocardiographic, radiological and biochemical findings. J Clin Epidemiol. 1973;26:5:265-90. doi:10.1016/0021-9681(73)90031-3.
- Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. Am J Cardiol. 1998;82:10:18-21. doi:10.1016/S0002-9149(98)00718-8.
- Miller K, Rubenstein A, Astrand PO. Lipid values in Kalahari bushmen. Arch Intern Med. 1968;121:5:414-7. doi:10.1001/archinte.1968.03640050024005.
- Ornish DM, Scherwitz LW, Dood RS, et al. Effects of stress management training and dietary changes in treating ischemic heart disease. Am J Cardiol. 1982;49:4:1008. doi:10.1016/0002-9149(82)92441-9.
- Gould KL, Ornish D, Scherwitz L, et al. Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography

- after long-term, intense risk factor modification. *JAMA*. 1995;274:11:894-901. doi: 10.1001/jama.274.11.894.
25. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary artery disease?: The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990;336:129-33. doi:10.1016/0140-6736(90)91656-U.
26. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary artery disease. *JAMA*. 1998;280:23:2001-07. doi:10.1001/jama.280.23.2001.
27. Ornish D. Avoiding revascularization with lifestyle changes: The Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol*. 1999;82:72T-6T. doi:10.1016/S0002-9149(98)00744-9.
28. Silberman A, Banthia R, Estay IS, et al. The effectiveness and efficacy of an intensive cardiac rehabilitation program in 24 sites. *Am J Health Promot*. 2010;24(4):260-6. doi:10.4278/ajhp.24.4.arb.
29. Esselstyn CB Jr, Ellis SG, Medendorp SV, et al. A strategy to arrest and reverse coronary artery disease: a 5-year longitudinal study of a single physician's practice. *J Family Practice*. 1995;41:6:560-9.
30. Esselstyn CB. Jr. Updating a 12-year experience with arrest and reversal therapy for coronary heart disease (an overdue requiem for palliative cardiology). *Am J Cardiol*. 1999;84:3:339-41. doi:10.1016/S0002-9149(99)00290-8.
31. Esselstyn CB Jr, Gendy G, Doyle J, et al. A way to reverse CAD? *J Family Practice*. 2014;63:7:356-64.
32. Song M, Fung TT, Hu FB, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176:10:1453-63. doi:10.1001/jamainternmed.2016.4182.
33. Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390:2050-62. doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
34. Nicholls M. The PURE study implications. *Eur Heart J*. 2018;39:48:4227-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy762.
35. Poelman M, Strak M, Schmitz O, et al. Relations between the residential fast-food environment and the individual risk of cardiovascular diseases in The Netherlands: A nationwide follow-up study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2018;25:13:1397-405. doi:10.1177/2047487318769458.

О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики

Колпакова А. Ф.¹, Шарипов Р. Н.^{2,3}, Волкова О. А.⁴, Колпаков Ф. А.^{1,2}

¹ФБГУН "Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук".

Новосибирск; ²ООО "БИОСОФТ.РУ". Новосибирск; ³ФГАОУ ВО "Новосибирский национальный

исследовательский государственный университет (НГУ)". Новосибирск; ⁴ФБГНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук". Новосибирск, Россия

В обзоре освещены современные представления о роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами (particulate matter, или РМ) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для этой цели были использованы материалы статей, индексированных в базах PubMed и РИНЦ. Рассмотрены результаты влияния РМ в зависимости от их размера, происхождения, химического состава, концентрации в воздухе на возникновение и прогрессирование ССЗ, меры профилактики. РМ с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм (PM_{2,5}) признаны самыми опасными. Эпидемиологическими исследованиями установлено дозозависимое действие РМ на клетки. Окислительный стресс, повреждение генома клеток и эпигенетические изменения при действии РМ являются важным звеном патогенеза ССЗ. Систематизация научных результатов посредством формализованного описания способствует пониманию патогенеза ССЗ, и облегчает использование этих результатов в практической медицине для оценки риска возникновения, ранней диагностики, прогноза, повышения

эффективности лечения больных и разработки мер профилактики.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, меры профилактики, обзор.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/11-2019

Рецензия получена 13/12-2019

Принята к публикации 17/12-2019



Для цитирования: Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Волкова О. А., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2421. doi:10.15829/1728-8800-2020-2421

Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures

Kolpakova A. F.¹, Sharipov R. N.^{2,3}, Volkova O. A.⁴, Kolpakov F. A.^{1,2}

¹Institute of Computational Technologies, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia; ²LLC BIOSOFT.RU.

Novosibirsk, Russia; ³Novosibirsk State University. Novosibirsk, Russia; ⁴Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia

The review highlights contemporary concepts about the role of atmospheric air pollution by particulate matter (PM) in pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). We used publications from the PubMed and Russian Science Citation Index databases. The influence of PM on the development and progression of CVD is considered depending on size, origin, chemical composition, concentration in air. PM with an aerodynamic diameter of $\leq 2,5$ μ m (PM_{2,5}) are recognized as the most dangerous. Epidemiological studies have established a dose-dependent effect PM. Oxidative stress, damage of genome of cell and epigenetic changes associated with PM effect are the important component of CVD pathogenesis. Systematization of scientific data through a formalized description helps to understand the pathogenesis of CVD and facilitates its practical use for assessing the risk of occurrence, early diagnosing, prognostication, increasing the effectiveness of treatment, and developing preventive measures.

Key words: air pollution, particulate matter, pathogenesis, cardiovascular diseases, preventive measures, review.

Relationships and Activities: none.

Kolpakova A. F. ORCID: 0000-0001-5544-2744, Sharipov R. N.* ORCID: 0000-0003-2182-5493, Volkova O. A. ORCID: 0000-0003-3357-3297, Kolpakov F. A. ORCID: 0000-0002-0396-0256.

*Corresponding author:
shrus79@gmail.com

Received: 22/11-2019

Revision Received: 13/12-2019

Accepted: 17/12-2019

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: shrus79@gmail.com

Тел.: +7 (3833) 63-68-29

[Колпакова А. Ф. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СО РАН), ORCID: 0000-0001-5544-2744, Шарипов Р. Н.* — ²руководитель проектов, ³старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-2182-5493, Волкова О. А. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной инженерии, ORCID: 0000-0003-3357-3297, Колпаков Ф. А. — ¹к.б.н., зав. лабораторией биоинформатики, ⁴технический директор, ORCID: 0000-0002-0396-0256].

For citation: Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Volkova O. A., Kolpakov F. A. Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures. *Cardiovascular*

Therapy and Prevention. 2020;19(3):2421. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2421.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АФК — активные формы кислорода, микроРНК — микро рибонуклеиновая кислота, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОС — окислительный стресс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — факторы риска, PM_{2,5} — particulate matter (взвешенные частицы размером 2,5 мкм).

По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время загрязнение атмосферы является серьезной проблемой, приводящей к миллионам преждевременных смертей по всему миру, особенно в развивающихся странах. По последним подсчетам, в мире 3,15 млн смертей в год связано с загрязнением воздуха взвешенными частицами (PM от англ. particulate matter) размером <2,5 мкм (PM_{2,5}), которое является одним из 10 ведущих факторов риска (ФР) смерти [1-3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в развитии которых PM_{2,5} играют немалую роль, остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, несмотря на некоторое улучшение картины за последние годы [4].

Более 90% населения планеты подвергается воздействию загрязненного воздуха, при этом уровень загрязнений превышает допустимый, декларируемый Руководством по качеству воздуха Всемирной организации здравоохранения [3]. Анализ исследований, проведенных в различных частях земного шара, показал, что воздействие загрязняющих воздух веществ, в т.ч. РМ, является одним из ведущих ФР развития неинфекционных заболеваний у взрослых, и создает значительную угрозу здоровью нынешнего и будущих поколений. На долю ССЗ — основного компонента в структуре неинфекционных заболеваний — приходится 60-80% преждевременных смертей, связанных с загрязнением воздуха [1]. Согласно данным 2016г, среди приоритетных веществ, формирующих сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха как городских, так и сельских территорий в РФ, первое место занимают РМ (в 28% и 35% проб с превышением, соответственно) [5].

Многие эпидемиологические исследования показали, что среди ССЗ особенно острый коронарный синдром (ОКС) тесно связан с загрязнением воздуха РМ. При этом PM_{2,5} играют наиболее значимую роль в развитии этого заболевания [6-8]. Исследования, проведенные в китайских городах с высоким уровнем загрязнения РМ, показали, что долговременное воздействие PM_{2,5} ассоциируется с ССЗ [9-12]. Существуют убедительные доказательства того, что увеличение частоты возникновения ОКС связано с увеличением концентрации PM_{2,5} [6, 13]. Следует отметить, что катастрофические последствия ССЗ могут наблюдаться даже при уровне PM_{2,5} <15 мкг/м³, который ниже, чем текущий предел. Более чувствительны к влиянию воз-

действия PM_{2,5} женщины [14], пожилые люди [15] и лица, страдающие сахарным диабетом [8, 15].

Анализ литературных данных показал, что увеличение концентрации PM_{2,5} в течение нескольких сут. или нед. до возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) связано с повышенным риском развития этого заболевания [7, 8]. Кратковременное увеличение концентрации PM_{2,5} и PM₁₀ в атмосферном воздухе было ассоциировано с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме у пациентов с ОИМ и ростом случаев их госпитализации [11, 16]. При кратковременном увеличении загрязнения воздуха РМ повышался и риск возникновения ОИМ, инсульта и острой сердечной недостаточности, даже когда концентрация PM_{2,5} была ниже европейских стандартов [17].

Вместе с тем, существуют литературные сообщения, например, результаты канадского когортного исследования [14], в котором не было выявлено ассоциации загрязнения воздуха PM_{2,5} с госпитализацией пациентов с ОИМ. Эти противоречия могут быть объяснены неадекватным размером выборки, различиями в характеристиках исследуемой популяции, источниках PM_{2,5} и уровнях воздействия, включая время и концентрацию.

В ряде исследований было показано, что долговременное воздействие высоких концентраций PM_{2,5} ассоциировано с повышенным артериальным давлением (АД) и артериальной гипертензией (АГ). При этом частота выявления АГ была выше среди пациентов среднего возраста, лиц с ожирением, а также городских жителей [9, 10, 18, 19]. Подобные ассоциации были обнаружены и для PM₁ [12].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие связь загрязнения PM_{2,5} с риском развития ССЗ, их роль в патогенезе этих заболеваний изучена недостаточно.

Механизм действия РМ

Известно, что окислительный стресс (ОС) при действии РМ является центральной ступенью провоспалительной реакции, а активные формы кислорода (АФК) и азота могут быть триггерами высвобождения цитокинов из тканей через транскрипционные факторы NF- κ B (ядерный фактор “каппа-би”), AP-1 (белок-активатор 1), NRF2 (ядерный фактор, подобный выделенному из эритроидных клеток-2), и AhR (рецептор ариловых углеводов) [20, 21]. ОС также участвует в модулировании риска смерти от ССЗ, чувствительности к ишемии, перфузион-

ному повреждению, возникновению и прогрессированию метаболических заболеваний при воздействии загрязнения РМ_{2,5}. Это, вероятно, связано с наличием ряда общих сигнальных путей, в т.ч. на функциональном уровне: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, прокоагуляция и нарушение баланса вегетативной нервной системы и регуляции АД [22].

Воздействие РМ_{2,5} может приводить к повреждению митохондрий различных органов, как это было показано на сердечной мышце у крыс, развитию ОС и повышению уровня провоспалительных медиаторов, что, как предполагают, может способствовать возникновению ССЗ [23].

Установлено, что ОС всегда сопровождается нитративным стрессом. АФК вступают в реакцию с оксидом азота (NO) и другими активными формами азота, такими как пероксинитрит, что приводит к повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты, белков и липидов, способствует развитию атеросклероза [24].

Патологические изменения при воздействии РМ почти всегда начинаются с эндотелиального повреждения, за которым следует артериальное воспаление, чрезмерное высвобождение факторов роста, провоспалительных и вазоактивных факторов, а также ремоделирование сосудов, обусловленное пролиферацией гладкомышечных клеток, образование бляшек и атеросклероз [25]. Отрыв уязвимых бляшек активирует каскад коагуляции, что приводит к тромбозу и нарушению кровотока в коронарных артериях [26]. ОИМ обычно сопровождается микротромбозом без полной обструкции коронарной артерии. Нестабильная стенокардия, обусловленная влиянием РМ_{2,5}, патофизиологически сходна с ОИМ, но развивается без гибели миоцитов. При этом ОИМ с подъемом сегмента ST чаще всего возникает в результате разрыва уязвимых бляшек с последующим образованием тромба и полной окклюзией просвета коронарных артерий [26].

В ряде исследований сообщалось о связи между кратковременным и длительным воздействием загрязнения воздуха РМ и снижением вариабельности сердечного ритма, что считается маркером дисбаланса вегетативной нервной системы и ФР смерти от ССЗ [27]. Результаты более ранних исследований на животных хорошо согласуются с этими наблюдениями [28].

Установлено, что механизм действия РМ на сердечно-сосудистую систему (ССС) зависит от их состава и размера, от дозы и времени воздействия. С использованием принципа редукционизма и модельных подходов на основе библиотеки РМ_{2,5} изучили [29] (2018) состав 63 образцов частиц и пришли к следующим заключениям:

— только определенные компоненты РМ_{2,5} ответственны за ОС, клеточный апоптоз и цитотоксичность;

— каждый специфический компонент РМ_{2,5} (например, мышьяк, свинец, хром) влияет на определенный орган-мишень;

— клеточный ОС и апоптоз относят к одним из основных механизмов цитотоксичности, обусловленной РМ_{2,5};

— РМ_{2,5} и их компоненты могут оказывать синергетическое или просто аддитивное влияние.

Так, авторы [17] (2017) в результате анализа многочисленных эпидемиологических исследований установили, что длительное воздействие таких компонентов РМ_{2,5}, как металлы дорожно-транспортного происхождения, связано с повышенным риском атеросклероза, о чем свидетельствует преждевременная кальцификация аорты и коронарных артерий. АФК вызывают эндотелиальную дисфункцию, активацию моноцитов и некоторые проатерогенные изменения в липопротеинах, которые инициируют образование атеросклеротических бляшек. При этом авторы отметили, что РМ_{2,5} и ультрадисперсные частицы (РМ_{0,1}), образующиеся при сжигании топлива, обладают более выраженным действием на ССС.

Повышенный уровень частиц хрома в воздухе и, соответственно, в крови у шахтеров, был ассоциирован с повышенным в 3,5–12,0 раз относительным риском развития атеросклеротических изменений сосудистой стенки, морфологической перестройкой миокарда и клапанного аппарата по сравнению с наземным персоналом [30].

В 2017г [31] исследовали комбинированные эффекты наночастиц кремнезема и/или наночастиц сажи, содержащих свинец, на клетки миокарда человека линии AC16. Было установлено, что наличие в наночастицах свинца может увеличить продукцию АФК, привести к уменьшению выработки лактатдегидрогеназы и малонового диальдегида, уменьшить активность супероксиддисмутазы и глутатиона; индуцировать воспаление за счет повышения уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа, а также индуцировать апоптоз за счет увеличения уровня каспазы-3 и -9, а также белка Вах при снижении уровня антиапоптотического белка Bcl-2.

В 2019г [32] проанализировали влияние РМ_{2,5} на обмен липидов у 6587 пациентов (Северная Каролина, США), направленных на катетеризацию сердца. Была установлена положительная ассоциация между долговременным воздействием РМ_{2,5} и уровнем общего холестерина, а также мелкими частицами липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и уровнем аполипопротеина (апо) В. Аналогичные данные были получены Wu XM, et al. (2019) в долговременном исследовании Study of Women's Health Across the Nation у женщин разных стран. При стратифицированном анализе воздействия РМ_{2,5} наблюдался повышенный уровень атероген-

ных липопротеинов, в основном, у женщин без дислипидемии, а у женщин в пременопаузе наблюдалось повышение уровня атерогенных липопротеинов наряду со снижением уровня атеропротективных липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и их основного белка апо AI и повышением липопротеина(a). Авторы пришли к заключению, что воздействие PM_{2,5} сопровождается нарушениями транспорта липидов в системе липопротеинов и может увеличивать риск развития ССЗ [33].

Таким образом, PM_{2,5}-индуцированные неблагоприятные эффекты на ССС, в частности ОКС, возникают благодаря множественным механизмам, включая ОС, усиление воспалительных процессов, повреждение эндотелия, вегетативную дисфункцию и повреждение митохондрий, а также генотоксичность. Эти эффекты могут привести к ряду патологических изменений и заболеваний, таких как атеросклероз коронарных артерий, гипертония, ишемия ткани сердца, гиперкоагуляция [7].

Генетические и эпигенетические изменения

В 2016г изучили [34] эффекты PM_{2,5}, богатых металлами, из состава сварочного аэрозоля, и метилирования митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из крови здоровых рабочих, на вариабельность сердечного ритма. Было установлено, что лица с более высоким уровнем метилирования оказались более восприимчивыми к неблагоприятному влиянию частиц на сердечный ритм.

Обусловленное воздействием РМ изменение регуляции генов посредством молекул микро-рибонуклеиновой кислоты (микроРНК), которые переносятся между клетками с помощью внеклеточных везикул, может играть важную роль в патогенезе ССЗ. Была изучена (2016г) связь между уровнем PM_{2,5} в окружающей среде и экспрессией внеклеточных везикул с инкапсулированными в них микроРНК, а также их участие в сигнальных путях, связанных с развитием ССЗ. Для этого с использованием платформы NanoString nCounter был проведен скрининг 800 микроРНК в 42 образцах сыворотки от 22 случайно выбранных пожилых участников исследования Normative Aging Study. Выявлена существенная связь между длительным (один год) воздействием PM_{2,5} и повышенным уровнем в сыворотке крови внеклеточных везикул с инкапсулированными в них микроРНК [35].

В результате анализа литературных публикаций за период с 2009 по 2016гг [36] (2018) пришли к заключению, что острое воздействие PM_{2,5} вызывает не только ОС, но и нарушение гемостатического баланса в сторону протромботического/прокоагуляционного состояния. Активация тромбоцитов, ОС, взаимодействие между интерлейкином-6 и тканевым фактором являются потенциально важными событиями при развитии тромбоза, опосре-

дованного загрязнением РМ, наряду с возрастающей ролью циркулирующих микровезикул и эпигенетических изменений.

Изучили (в 2017г) влияние PM_{2,5} на клетки миокарда человека (линия AC16) с использованием микрочипов и методов биоинформатики [37]. Было установлено, что воздействие PM_{2,5} приводит к повышению экспрессии 166 генов и снижению экспрессии 306 генов. Клеточные сигнальные пути, такие как взаимодействие рецепторов цитокинов и цитокинов, путь транскрипционного фактора NF- κ B, путь хемокинов, эндокринная и регулируемая другими факторами реабсорбция кальция, путь Т-лимфотропного вируса человека первого типа и путь молекул клеточной адгезии — были активированы, в то время как путь ростового фактора TGF- β был подавлен. Исследование сигнальных сетей показало, что значительно сниженная экспрессия была отмечена у генов тубулина *TUBA4A*, рецепторной киназы *ADRBK2*, регулятора биогенеза рибосом *BRIX1*, белка структурной поддержки хромосом *SMC4*, фактора инициации трансляции *EIF5B*, метилтрансферазы *PRMT1*, протеазы *ATG4B* и белка кинетохора *NDC80*, тогда как экспрессия гена кератина *KRT6B* была заметно увеличена по сравнению с контрольной группой.

При оценке [38] (2019) экспрессии генов микроРНК в эндотелиальных клетках в ответ на воздействие PM_{2,5} с помощью микрочипов сравнивали экспрессию 18 микроРНК в выборке из лиц, подвергавшихся воздействию РМ дозой 2,5 мкг/см², с контрольной выборкой. Из исследованных микроРНК, экспрессия 11 была повышена, а 7 — снижена. Компьютерный анализ сигнальных путей показал, что пути, регулирующие эндоцитоз, эффекты транскрипционных факторов FoxO и киназ PI3K-Akt, участвуют в развитии кардиотоксичности, вызванной PM_{2,5}.

Было показано [39] (2019), что воздействие PM_{2,5} приводит к повышению уровня циркулирующего в крови ангиотензина II и локальной экспрессии его предшественника, ангиотензиногена, а также ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина, тип 1 (AT1R) в эндотелиальных клетках сосудов, что вызывает ОС и провоспалительный ответ в эндотелии сосудов. Ингибирование митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и транскрипционного фактора AP-1 позволило существенно снизить уровень ОС и провоспалительных реакций в эндотелиальных клетках сосудов, вызванных PM_{2,5}. Таким образом, авторы пришли к выводу, что воздействие PM_{2,5} индуцирует активацию каскада МАРК/AP-1, способствует развитию воспаления и эндотелиальной дисфункции.

В результате анализа приведенных выше литературных источников с использованием BioUML (Biological Universal Modeling Language; <http://www.>

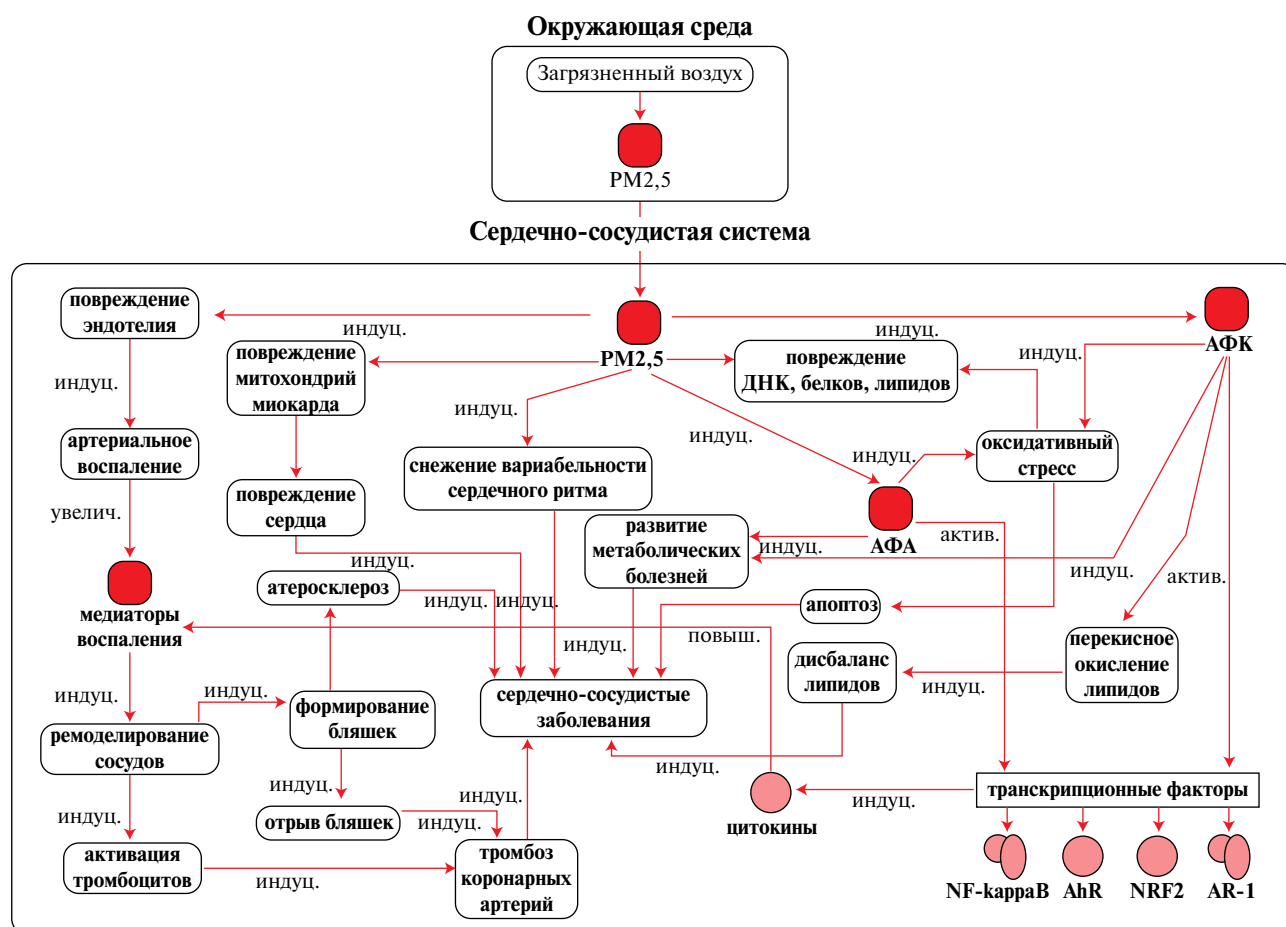


Рис. 1 Влияние взвешенных частиц PM_{2.5} на развитие ССЗ. Формализованное описание, платформа BioUML.

Примечания: актив. — активирует, индуц. — индуцирует, АФА — активные формы азота, АФК — активные формы кислорода, AhR — рецептор ароматических углеводородов, AP-1 — активирующий белок-1, NF-kappaB — ядерный фактор “каппа-би”, NRF-2 — ядерный фактор-2, подобный выделенному из эритроидных клеток-2.

biouml.org) — отечественной компьютерной платформы для поддержки исследований в области биоинформатики и системной биологии — создано формализованное описание влияния PM_{2.5} на патогенез ССЗ. Рисунок 1 содержит часть этого описания, и приводится в качестве примера. Создание формализованного описания биологических процессов и систем является начальным этапом в разработке их компьютерных моделей с целью проведения дальнейших исследований *in silico* и предсказания возможных эффектов.

Меры профилактики

Одним из способов профилактики ССЗ является борьба с загрязнением воздуха РМ, что не раз демонстрировало свою эффективность [40–43]. Учитывая, что автотранспорт является одним из основных источников РМ, в среднесрочной перспективе возможен переход на солнечные батареи, особенно в городах-курортах и мегаполисах [44]. Улучшение качества очистки выбросов промышленных предприятий [45] и морского транспорта также способствует сни-

жению заболеваемости населения и смертности от ССЗ [46].

В условиях загрязненного взвешенными частицами воздуха использование индивидуальных масок (респираторов), как средства защиты дыхательной системы, например, на производстве является обычной практикой. Однако в случаях смога в промышленных городах и при масштабных лесных пожарах в сухой период года, использование масок считается необходимым и в повседневной жизни. На первый взгляд, эффективность этого средства индивидуальной защиты от воздействия РМ видится ограниченной, учитывая, что сверхмелкие частицы, например, дорожно-транспортного происхождения, не задерживаются масками. Тем не менее, некоторые исследования на больных ишемической болезнью сердца, живущих в сильно загрязненных районах, показали, что использование масок снижает количество ОКС, связанных с загрязнением воздуха РМ [47]. Таким образом, вопрос эффективности стратегии по профилактике ССЗ, вызванных воздействием РМ загрязненного воздуха, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Разделяем мнение экспертов проектов REVIHAAP (Review of EVidence on Health Aspects of Air Pollution) и HRAPIE (Health Risks of Air Pollution In Europe) [48], а также европейских кардиологических обществ в отношении профилактики ССЗ [49], которое заключается в том, что любое снижение концентрации PM_{2,5} в воздухе, независимо от того, каков исходный уровень, приведет к уменьшению риска развития хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. ССЗ. Меры по снижению загрязненности воздуха должны приниматься на уровне высших законодательных органов всех стран мира.

Заключение

Таким образом, на основании приведенных выше данных, можно заключить, что загрязнение воздуха РМ является одним из важнейших компо-

нентов в механизме патогенеза ССЗ, однако полная схема взаимосвязей в нем пока не реконструирована и нуждается в дополнительном изучении. Снижение уровня загрязнения атмосферы РМ может значительно уменьшить риск развития ССЗ. Создание формализованных описаний биологических систем и процессов, реконструкция сигнальных путей и генных регуляторных механизмов, вовлеченных во взаимодействие “РМ-СССа” позволяет лучше понять роль загрязнения атмосферы взвешенными веществами в патогенезе ССЗ. Эти знания будут способствовать совершенствованию способов лечения и мер профилактики ССЗ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015;525:367-71. doi:10.1038/nature15371.
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
3. World Health Organization: Ambient (outdoor) air quality and health. 2018. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (14 Nov 2019).
4. European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (2016 revision). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
5. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. — М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017 (In Russ.) О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> (14 ноября 2019).
6. McGuinn LA, Ward-Caviness CK, Neas LM, et al. Association between satellite-based estimates of long-term PM_{2.5} exposure and coronary artery disease. *Environ Res*. 2016;145:9-17. doi:10.1016/j.envres.2015.10.026.
7. Meng X, Zhang Y, Yang K-Q, et al. Potential Harmful Effects of PM 2.5 on Occurrence and Progression of Acute Coronary Syndrome: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention Measures. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:748. doi:10.3390/ijerph13080748.
8. Li J, Cheng Y, Guo S, et al. Association between ambient particulate matter air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study in a Chinese city. *J Chemosphere*. 2018;12:219:724-9. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.12.094.
9. Chen SY, Wu CF, Lee JH, et al. Associations between long-term air pollutant exposures and blood pressure in elderly residents of Taipei city: a cross-sectional study. *Environ Health Perspect*. 2015;123:779-84. doi:10.1289/ehp.1408771.
10. Liu C, Chen R, Zhao Y, et al. Associations between ambient fine particulate air pollution and hypertension: a nationwide cross-sectional study in China. *Sci Total Environ*. 2017;584-585:869-74. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.133.
11. Lui H, Tian Y, Cao Y, et al. Fine particulate air pollution and hospital admissions and readmissions for acute myocardial infarction in 26 Chinese cities. *J Chemosphere*. 2018;192:282-8. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.10.123.
12. Yang BY, Guo Y, Bloom MS, et al. Ambient PM₁ air pollution, blood pressure, and hypertension: Insights from the 33 Communities Chinese Health Study. *Environ Res*. 2019;170:252-9. doi:10.1016/j.envres.2018.12.047.
13. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2054-70. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.099.
14. Wang X, Kindziarski W, Kaul P. Comparison of transient associations of air pollution and AMI hospitalisation in two cities of Alberta, Canada, using a case-crossover design. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009169. doi:10.1136/bmjopen-2015-009169.
15. Zhang Q, Qi W, Yao W, et al. Ambient particulate matter (PM 2.5 /PM₁₀) exposure and emergency department visits for acute myocardial infarction in Chaoyang District, Beijing, China during 2014: A case-crossover study. *J Epidemiol*. 2016;26(10):538-45. doi:10.2188/jea.JE20150209.
16. Shahrbafe MA, Mahjoob MP, Khasheshi I, et al. The role of air pollution on ST-elevation, myocardial infarction: a narrative mini review. *Future Cardiol*. 2018;14(4):301-6. doi:10.2217/fca-2017-0078.
17. Bourdrel T, Bind M-A, Béjot Y, et al. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(11):634-42. doi:10.1016/j.acvd.2017.05.00.
18. Lin H, Guo Y, Zheng Y, et al. Long-Term Effects of Ambient PM_{2.5} on Hypertension and Blood Pressure and Attributable Risk Among Older Chinese Adults. *Hypertension*. 2017;69(5):806-12. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08839.
19. Song J, Lu M, Lu J, et al. Acute effect of ambient air pollution on hospitalization in patients with hypertension: A time-series study in Shijiazhuang, China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;170:286-92. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.125.

20. Lawal AO. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways. *Toxicol Lett.* 2017;270:88-95. doi:10.1016/j.toxlet.2017.01.017.
21. Stone V, Miller MR, Clift MJD, et al. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environ Health Perspect.* 2017;125(10):106002. doi:10.1289/EHP424.
22. Kelly FJ, Fussell JC. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med.* 2017;110:345-67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019.
23. Li R, Kou X, Geng H, et al. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM 2.5 exposure-induced acute heart injury in rats. *J Hazard Mater.* 2015;287:392-401. doi:10.1016/j.jhazmat.2015.02.006.
24. Kennedy DJ, Shrestha K, Sheehy B, et al. Elevated plasma marinobufagenin, an endogenous cardiotonic steroid, is associated with right ventricular dysfunction and nitrative stress in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1068-76. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001976.
25. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, et al. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: Emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J.* 2017;38(2):81-92. doi:10.1093/eurheartj/ehv689.
26. Gillette M, Morneau K, Hoang V, et al. Antiplatelet management for coronary heart disease: Advances and challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(6):35. doi:10.1007/s11883-016-0581-6.
27. Mordukhovich I, Coull B, Kloog I, et al. Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environ Health.* 2015;14:87. doi:10.1186/s12940-015-0074-z.
28. Wagner JG, Kamal AS, Morishita M, et al. PM 2.5-induced cardiovascular dysregulation in rats is associated with elemental carbon and temperature-resolved carbon subfractions. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:25. doi:10.1186/1743-8977-11-25.
29. Bai X, Liu Y, Wang S, et al. Ultrafine particle libraries for exploring mechanisms of PM2.5-induced toxicity in human cells. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;157:380-7. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.03.095.
30. Ustinova OYu, Vlasova EM, Nosov AE, et al. Assessment of cardiovascular pathology risk in miners employed at deep chrome mines. *Health Risk Analysis.* 2018;3:94-103. (In Russ.) Устинова О.Ю., Власова Е.М., Носов А.Е. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды. *Анализ риска здоровью.* 2018;3:94-103. doi:10.21668/health.risk/2018.3.10.
31. Feng L, Yang X, Asweto CO, et al. Low-dose combined exposure of nanoparticles and heavy metal compared with PM2.5 in human myocardial AC16 cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(36):27767-77. doi:10.1007/s11356-017-0228-3.
32. McGuinn LA, Schneider A, Robert W, et al. Association of long-term PM2.5 exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int.* 2019;122:193-200. doi:10.1016/j.envint.2018.11.001.
33. Wu XM, Broadwin R, Basu R, et al. Associations between fine particulate matter and changes in lipids/lipoproteins among midlife women. *Sci Total Environ.* 2019;654:1179-86. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.11.149.
34. Byun HM, Colicino E, Trevisi L, et al. Effects of Air Pollution and Blood Mitochondrial DNA Methylation on Markers of Heart Rate Variability. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):pii: e003218. doi:10.1161/JAHA.116.003218.
35. Rodosthenous RS, Coull BA, Lu Q, et al. Ambient particulate matter and microRNAs in extracellular vesicles: a pilot study of older individuals. *Part Fibre Toxicol.* 2016;13:13. doi:10.1186/s12989-016-0121-0.
36. Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. *Part Fibre Toxicol.* 2018;15:1. doi:10.1186/s12989-017-0237-x.
37. Feng L, Yang X, Asweto CO, et al. Genome-wide transcriptional analysis of cardiovascular-related genes and pathways induced by PM2.5 in human myocardial cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(12):11683-93. doi:10.1007/s11356-017-8773-3.
38. Wang Y, Zou L, Wu T, et al. Identification of mRNA-miRNA crosstalk in human endothelial cells after exposure of PM2.5 through integrative transcriptome analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;169:863-73. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.114.
39. Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;170:188-94. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.124.
40. Viehmann A, Hertel S, Fuks K, et al. Long-term residential exposure to urban air pollution, and repeated measures of systemic blood markers of inflammation and coagulation. *Occup Environ Med.* 2015;72:656-63. doi:10.1136/oemed-2014-102800.
41. Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Fine-particulate air pollution from diesel emission control and mortality rates in Tokyo: a quasi-experimental study. *Epidemiology.* 2016;27:769-78. doi:10.1097/EDE.0000000000000546.
42. Yarahmadi M, Hadei M, Nazari SSH, et al. Mortality assessment attributed to long-term exposure to fine particles in ambient air of the megacity of Tehran, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(14):14254-62. doi:10.1007/s11356-018-1680-4.
43. Faridi S, Shamsipour M, Krzyzanowski M, et al. Long-term trends and health impact of PM2.5 and O3 in Tehran, Iran, 2006-2015. *Environ Int.* 2018;114:37-49. doi:10.1016/j.envint.2018.02.026.
44. Azarov VK, Gaysin SV, Kutenev VF. On the issue of environmentally friendly urban transport. *Zhurnal avtomobil'nyh inzhenerov.* 2016;2:36-41. (In Russ.) Азаров В.К., Гайсин С.В., Кутенёв В.Ф. К вопросу об экологически чистом городском транспорте. *Журнал автомобильных инженеров.* 2016;2:36-41.
45. Treskova YuV. Problems of rate setting fine dispersed particles in Russia and abroad. *Molodoy uchenyj.* 2017;23:17-9. (In Russ.) Трескова Ю.В. Проблемы нормирования мелкодисперсных частиц в России и за рубежом. *Молодой ученый.* 2017;23:17-9. <https://moluch.ru/archive/157/44398/> (15.11.2019).
46. Sofiev M, Winebrake JJ, Johansson L, et al. Cleaner fuels for ships provide public health benefits with climate tradeoffs. *Nat Commun.* 2018;9(1):406. doi:10.1038/s41467-017-02774-9.
47. Ferguson MD, Semmens EO, Dumke C, et al. Measured pulmonary and systemic markers of inflammation and oxidative stress following wildland firefighter simulations. *J Occup Environ Med.* 2016;58:407-41. doi:10.1097/JOM.0000000000000688.
48. Héroux ME, Braubach M, Korol N, et al. The main conclusions about the medical aspects of air pollution: the projects REVIHAAP and HRAPIE WHO/EC. *Hygiene and Sanitation.* 2013;6:9-14. (In Russ.) Héroux ME, Braubach M, Korol N, et al. Основные выводы о медицинских аспектах загрязнения воздуха: Проекты REVIHAAP и HRAPIE ВОЗ/ЕК. *Гигиена и санитария.* 2013;6:9-14.
49. Oganov RG, Maslennikova GYa. Individual prevention of cardiovascular diseases. The position of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):4-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(1):4-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-4-7.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия у больной дилатационной кардиомиопатией и сопутствующими нарушениями проводимости сердца. Клинический случай и обсуждение проблемы

Уцумуева М.Д., Миронов Н.Ю., Шлевков Н.Б., Киктев В.Г., Гупало Е.М., Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) часто развиваются нарушения внутрижелудочковой проводимости, которые способствуют усугублению клинического течения сердечной недостаточности, в большинстве случаев имеют прогрессирующее течение, и могут определять прогноз заболевания. Пароксизмальные суправентрикулярные аритмии у таких больных протекают с тяжелыми клиническими проявлениями, нередко сопровождаются гемодинамической нестабильностью и синкопальными состояниями. Представлен клинический случай пациентки К., 59 лет с ДКМП, сниженной фракцией выброса левого желудочка (35-37%), блокадой левой ножки пучка Гиса и пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардией. При постановке диагностического электрода в верхушку правого желудочка в ходе процедуры радиочастотной абляции добавочного пути проведения у пациентки было отмечено возникновение полной поперечной блокады. Сохранение полной поперечной блокады в течение операции, ее рецидивы при попытках удаления электрода из верхушки правого желудочка потребовали обеспечения временной, а затем постоянной электрокардиостимуляции. Учитывая ДКМП, со снижением фракции выброса левого желудочка, наличие блокады левой ножки пучка Гиса и высокий ожидаемый процент стимуляции правого желудочка, принято решение об имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией дефибриллятора. В обзоре литературы рассмотрены факторы риска развития полной поперечной блокады в ходе катетеризации сердца, возможности профилактики этого опасного осложнения, обсуждены прогностическая значимость катетериндуцированных нарушений проводимости, показания к временной и постоянной электрокардиостимуляции.

Ключевые слова: наджелудочковая тахикардия, дилатационная кардиомиопатия, радиочастотная абляция, полная атриовентрикулярная блокада, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 19/06-2019



Для цитирования: Уцумуева М.Д., Миронов Н.Ю., Шлевков Н.Б., Киктев В.Г., Гупало Е.М., Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия у больной дилатационной кардиомиопатией и сопутствующими нарушениями проводимости сердца. Клинический случай и обсуждение проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2265. doi:10.15829/1728-8800-2019-2265

Статья была размещена в разделе “Принято в печать”: Уцумуева М.Д., Миронов Н.Ю., Шлевков Н.Б., Киктев В.Г., Гупало Е.М., Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Голицын С.П. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия у больной дилатационной кардиомиопатией и сопутствующими нарушениями проводимости сердца. Клинический случай и обсуждение проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2265.

Paroxysmal supraventricular tachycardia in patient with dilated cardiomyopathy and concomitant cardiac conduction defects: a case report and discussion

Utsumueva M. D., Mironov N. Yu., Shlevkov N. B., Kiktev V. G., Gupalo E. M., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Golitsyn S. P.
National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Patients with dilated cardiomyopathy (DCM) often have intraventricular conduction disorders, which contribute to aggravation of heart failure, are progressive in most cases and can specify the prognosis of the disease. Paroxysmal supraventricular arrhythmias in such patients proceed with severe clinical manifestations, often accompanied by hemodynamic instability and syncope. A case report of patient (59 years old) with DCM, reduced left ventricular ejection fraction (35-37%), left bun-

dle branch block, and paroxysmal orthodromic reciprocating tachycardia is presented. When an electrode was inserted on the right ventricular (RV) apex during the radiofrequency ablation, a third-degree atrioventricular (AV) block was recorded. This was maintained during the operation and was recurrent when trying to remove the electrode from the RV apex, and therefore there was a need for temporary and then permanent cardiac pacing therapy. Given DCM, reduced left ventricular ejection

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (929) 931-08-58

e-mail: utsumueva@gmail.com

[Уцумуева М. Д. — врач-кардиолог, аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-0746-8012, Миронов Н. Ю. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-6086-6784, Шлевков Н. Б. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-3956-1860, Киктев В. Г. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-2628-3796, Гупало Е. М. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0063-5474, Каштанова С. Ю. — врач-кардиолог отдела, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Миронова Н. А. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9913-9974].

fraction, left bundle branch block, and the expected high percentage of RV pacing, a decision was made to implant a cardiac resynchronization therapy defibrillator. The literature review considers risk factors for formation of third-degree AV block during cardiac catheterization, methods of its prevention, as well as discusses the prognostic significance of catheter-induced conduction disorders, and indications for temporary and permanent cardiac pacing therapy.

Key words: supraventricular tachycardia, dilated cardiomyopathy, radiofrequency ablation, third-degree atrioventricular block, cardiac resynchronization therapy.

Relationships and Activities: none.

Utsumueva M. D.* ORCID: 0000-0003-0746-8012, Mironov N. Yu. ORCID: 0000-0002-6086-6784, Shlevkov N. B. ORCID: 0000-0003-3956-1860, Kiktev V. G. ORCID: 0000-0002-2628-3796, Gupalo E. M. ORCID: 0000-0002-0063-5474, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Golitsyn S. P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Corresponding author: utsumueva@gmail.com

Received: 17/04-2019

Revision Received: 10/06-2019

Accepted: 19/06-2019

For citation: Utsumueva M. D., Mironov N. Yu., Shlevkov N. B., Kiktev V. G., Gupalo E. M., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Golitsyn S. P. Paroxysmal supraventricular tachycardia in patient with dilated cardiomyopathy and concomitant cardiac conduction defects: a case report and discussion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2265. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-2265

Ahead of print: Utsumueva M. D., Mironov N. Yu., Shlevkov N. B., Kiktev V. G., Gupalo E. M., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Golitsyn S. P. Paroxysmal supraventricular tachycardia in a patient with dilated cardiomyopathy and concomitant cardiac conduction disorders. Clinical case and discussion of the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2265. (In Russ.)

AB — атриовентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДПП — дополнительный путь проведения, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ПОРТ — пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия, РЧА — радиочастотная абляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

Введение

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) часто развиваются нарушения внутрижелудочковой проводимости, которые способствуют усугублению клинического течения сердечной недостаточности, в большинстве случаев имеют прогрессирующее течение, и могут определять прогноз заболевания [1, 2].

Пароксизмальные суправентрикулярные аритмии, возникающие у таких больных, протекают с тяжелыми клиническими проявлениями, нередко сопровождаются гемодинамической нестабильностью и синкопальными состояниями. При выборе тактики лечения сопутствующих нарушений ритма у этой категории больных, ввиду существенных ограничений в назначении медикаментозных антиаритмических препаратов, необходимо стремиться к радикальному устранению аритмии.

Радиочастотная абляция (РЧА) в настоящее время является одним из основных методов лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий (НЖТ), позволяющим в подавляющем большинстве случаев радикально устранить аритмию. Как и любое внутрисердечное вмешательство, РЧА может сопровождаться различными осложнениями. Катетер-индуцированные нарушения проводимости — не самые частые и потому недооцененные осложнения катетеризации сердца, которые могут приводить к серьезным гемодинамическим последствиям, вплоть до полной атриовентрикулярной (АВ) блокады и асистолии [3].

Представленный клинический случай демонстрирует сложности лечения пациентки с ДКМП, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями внутрижелудочковой проводимости

и сопутствующими наджелудочковыми аритмиями, оказавшие влияние на тактику ведения больной.

Клинический случай

Пациентка К. 59 лет с длительным анамнезом ДКМП, клиническими проявлениями ХСН II функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НЮНА) была госпитализирована в НИИЦ кардиологии в связи с впервые возникшими ~2 мес. назад пароксизмами НЖТ, рецидивирующими еженедельно. Несмотря на относительно не высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время приступов (до 140 уд./мин), пароксизмы НЖТ сопровождалась клиническими проявлениями гемодинамической нестабильности (гипотонией и пресинкопальными состояниями).

При поступлении в стационар признаков декомпенсации ХСН не выявлено. Пациентка длительно принимала эналаприл 5 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут., эплеренон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении (рисунок 1) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин, время предсердно-желудочкового проведения было на верхней границе нормы (PQ 200 мс), отмечалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с увеличением продолжительности QRS до 150 мс.

По данным трансторакальной эхокардиографии отмечено снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 35–37%, расширение всех полостей сердца, увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ до 160 мл, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ — до 104 мл, зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ отсутствовали.

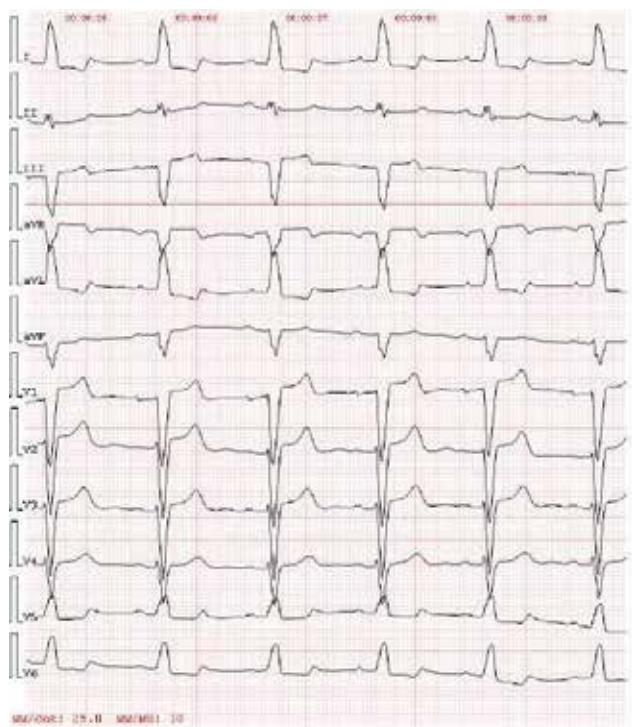


Рис. 1 12-канальная ЭКГ пациентки при поступлении.
Примечание: регистрируется синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин, PQ 200 мс, полная БЛНПГ с расширением QRS до 150 мс.

С целью уточнения характера наджелудочковой аритмии была выполнена чреспищеводная электрическая стимуляция сердца, при которой индуцированы пароксизмы НЖТ с ЧСС 140 уд./мин с интервалом VA 280 мс, AV 230 мс. Обращала на себя внимание регистрация ретроградной осцилляции предсердий (А) при прерывании тахикардии (рисунок 2), что исключало диагноз предсердной тахикардии и требовало дифференцировки между атипичной АВ узловой реципрокной тахикардией (вариант “slow-slow”) и пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардией (ПОРТ) при скрытом добавочном пути проведения (ДПП).

Нестабильность показателей гемодинамики во время пароксизмов НЖТ, обусловленная основным заболеванием, определяла необходимость их радикального устранения. Следует отметить, что наличие сердечной недостаточности с низкой ФВ ЛЖ ограничивало возможности назначения антиаритмических препаратов. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, пациентка являлась потенциальным кандидатом для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) с функцией дефибрилятора. Частые пароксизмы НЖТ в этом случае могли препятствовать достижению оптимальной бивентрикулярной стимуляции и быть причиной немотивированных разрядов дефибрилятора. При-

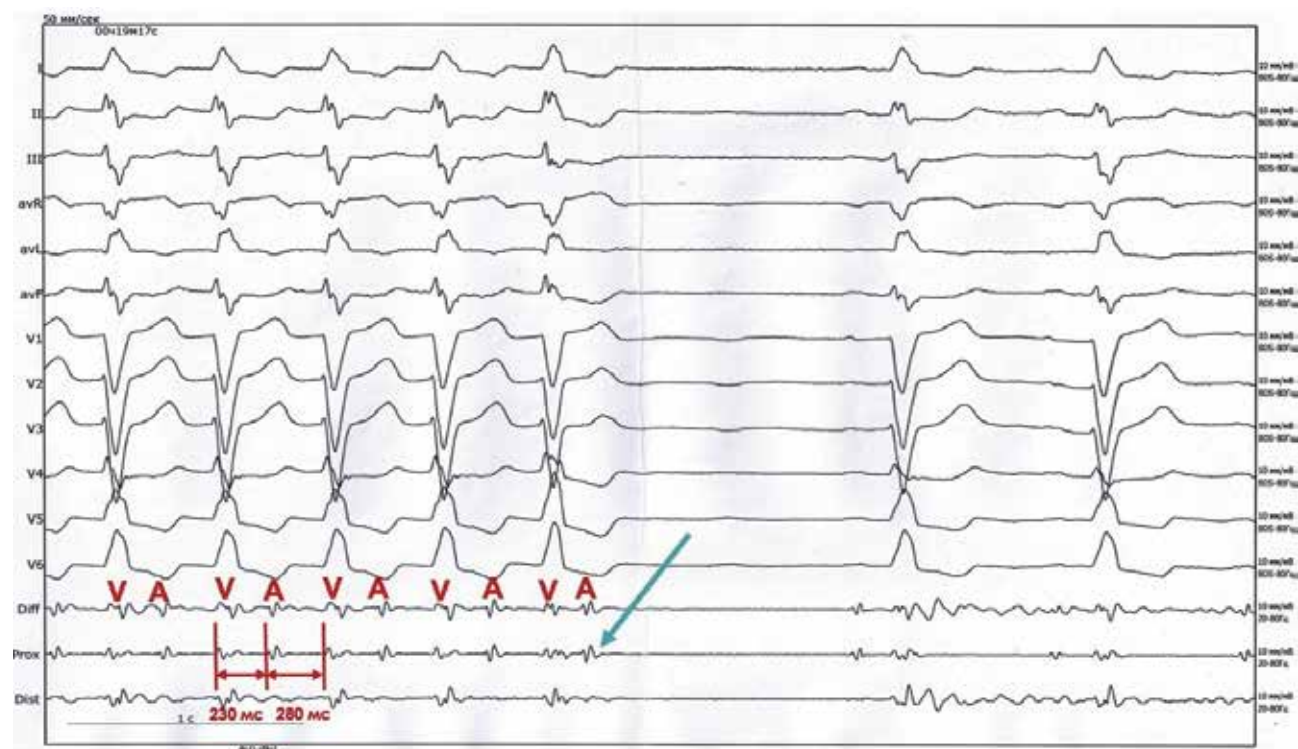


Рис. 2 Фрагмент записи чреспищеводной электростимуляции сердца с НЖТ и ее окончанием. Регистрируется пароксизмальная НЖТ с ЧЖС 136 уд./мин.

Примечания: А — осцилляции предсердий на чреспищеводной электрограмме; V — осцилляции желудочков на чреспищеводной электрограмме. Интервал VA 230 ms, AV 280 ms. Регистрация ретроградно осцилляции А (указан стрелкой) при прерывании тахикардии исключает диагноз предсердной тахикардии. ЧЖС — частота желудочковых сокращений.



Рис. 3 Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ на фоне синусового ритма.

Примечания: верхние 5 каналов записи — электрограмма коронарного синуса, от дистальных (CS 1,2) до проксимальных (CS 9,10) каналов электродов. HBE — электрограмма пучка Гиса. Нижние 6 каналов записи — отведения наружной ЭКГ. На HBE: А — осцилляции предсердий, Н — осцилляции пучка Гиса, V — осцилляции желудочков. Регистрируется синусовый ритм с ЧСС 70 уд./мин, полная БЛНПГ, PQ 200 мс. QRS 150 мс, HV 55 мс, AH 98 мс. ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

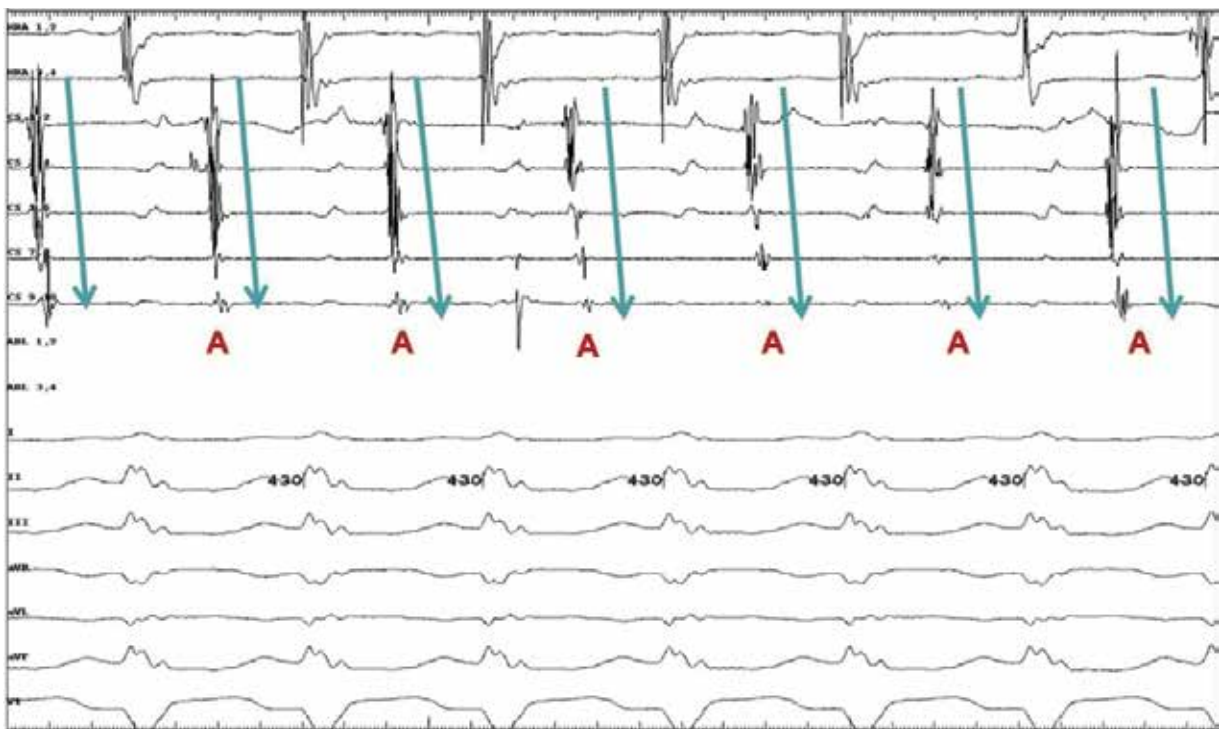


Рис. 4 Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ с пароксизмальной ортодромной реципрокной тахикардии с ЧЖС 140 уд./мин.

Примечания: верхние 2 канала записи — электрограмма верхних отделов правого предсердия, ниже которых располагаются 5 каналов электрограммы коронарного синуса, от дистальных (CS 1,2) до проксимальных (CS 9,10) каналов электродов. Нижние 7 каналов записи — отведения наружной ЭКГ. Стрелками показано направление охвата возбуждением предсердий на электрограмме коронарного синуса. Наиболее ранняя ретроградная активация предсердий зарегистрирована на дистальных полюсах электрода коронарного синуса. ЧЖС — частота желудочковых сокращений.

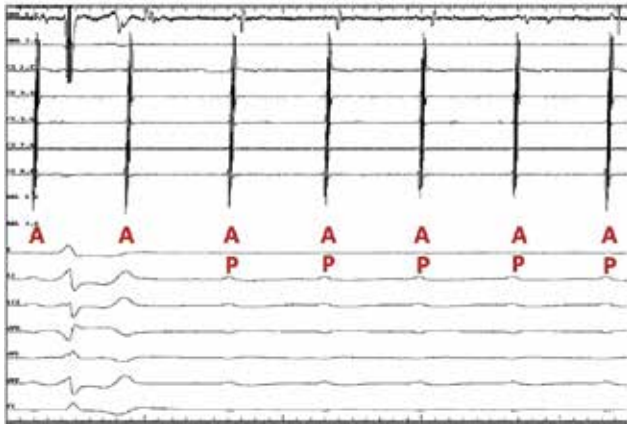


Рис. 5 Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ с полной АВ-блокадой.

Примечания: верхние 2 канала записи — электрограмма верхних отделов правого предсердия, ниже которых располагаются 5 каналов электрограммы коронарного синуса, от дистальных (CS 1,2) до проксимальных (CS 9,10) каналов электродов. Нижние 7 каналов записи — отведения наружной ЭКГ. Осцилляции А на электрограмме коронарного синуса и зубца Р на наружной ЭКГ не сопровождаются активацией желудочков. А — электрограмма возбуждения предсердий с электрода CS (коронарный синус).

нимая во внимание все перечисленное выше, было принято решение о проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) с последующей РЧА аритмогенной зоны.

В ходе вмешательства при регистрации электрограммы пучка Гиса, несмотря на наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), замедление проведения импульса в системе Гиса-Пуркинью отсутствовало (интервал HV 55 мс) (рисунок 3).

При стимуляции предсердий воспроизводимо индуцированы пароксизмы НЖТ, во время которых самая ранняя ретроградная активация предсердий регистрировалась на дистальных полюсах электрода коронарного синуса (рисунок 4), что характерно для ПОРТ при скрытом добавочном пути проведения левосторонней локализации.

Диагностический зонд-электрод был перемещен из верхних отделов правого предсердия в верхушку правого желудочка для картирования дополнительного пути проведения по наиболее ранней ретроградной активации предсердий на фоне стимуляции желудочков. При манипуляции электродом было отмечено развитие полной АВ-блокады без замещающего ритма желудочков (рисунок 5).

Налажена стимуляция верхушки правого желудочка диагностическим электродом с частотой 60 имп./мин. Проведена катетеризация правой бедренной артерии, в полость ЛЖ проведен аблационный электрод. На фоне постоянной стимуляции желудочков произведено картирование, верифицирована левосторонняя боковая локализация дополнительного пути, выполнена его РЧА (рисунок 6).

При наблюдении за больной в течение часа сохранялась полная АВ-блокада. Введения атропина и преднизолона были неэффективны, что потребовало постановку системы трансвенозной временной электрокардиостимуляции (ЭКС) правым подключичным доступом. Диагностические и аблационные электроды-катетеры и интродьюсеры были удалены, произведен гемостаз, пациентка переведена в блок интенсивной терапии.

Через 3 часа после завершения вмешательства было отмечено восстановление АВ-проведения, однако попытки удаления электрода временной ЭКС приводили к развитию полной АВ-блокады и асистолии желудочков. Данные обстоятельства определили необходимость вынужденной имплантации системы постоянной ЭКС. Принимая во внимание ДКМП со снижением ФВ ЛЖ, наличие симптомов ХСН на уровне II функционального класса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, сопутствующую полную БЛНПГ и ожидаемый высокий процент стимуляции правого желудочка, наиболее обоснованной явилась имплантация устройства для СРТ. Операция была выполнена через сут. после завершения РЧА и прошла без осложнений.

В течение 6 мес. после имплантации устройства СРТ пароксизмы НЖТ не рецидивировали, отмечено улучшение клинического и функционального статуса пациентки (дистанция в тесте 6-минутной ходьбы возросла с 380 м до 550 м), уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) снизился с 975,5 пг/мл до 454,3 пг/мл, эпизодов декомпенсации ХСН не было. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ 100% времени проводилась бивентрикулярная стимуляция. Эхокардиография продемонстрировала положительную динамику в виде увеличения ФВ ЛЖ с 35% до 42%, а также уменьшение объемов сердца — конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — с 160 мл до 142 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — с 104 мл до 90 мл. При отключении стимуляции во время проверки работы прибора на ЭКГ регистрировалась АВ блокада I степени, PQ 220 мс, полная БЛНПГ, QRS 150 мс. Наблюдение за пациенткой продолжается.

Обсуждение

Полная АВ-блокада — одно из жизнеугрожающих осложнений катетеризации сердца. Наибольший риск полной АВ-блокады отмечается у больных, исходно имеющих блокады ножек пучка Гиса, поскольку наиболее частой причиной этого осложнения является механическая травма сохранной ножки пучка Гиса электродом-катетером [3-5].

В силу анатомических особенностей, чаще травмируется правая ножка пучка Гиса (ПНПГ). Поверхностное субэндокардиальное расположение ПНПГ делает ее более уязвимой при внутрисердеч-



Рис. 6 Фрагмент записи внутрисердечного ЭФИ с картированием скрытого ДПП и его РЧА.

Примечания: А — электрограмма возбуждения предсердий с электрода CS (коронарный синус). На фоне постоянной стимуляции желудочков произведено картирование ДПП. Верифицирована левая боковая локализация пучка Кента (наиболее ранняя ретроградная активация предсердий зарегистрирована на дистальных полюсах электрода коронарного синуса). Стрелками показано направление охвата возбуждением предсердий на электроде CS (коронарный синус). Момент прекращения ретроградного проведения по ДПП отмечен красным овалом. Далее развивается ВА-диссоциация (частота комплексов QRS — 100 в мин., частота ритма предсердий — 77 уд./мин. ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

ных катетерных манипуляциях в правых отделах сердца [6, 7]. Согласно литературе, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) при катетеризации правых отделов сердца возникает в среднем в 5% случаев. При исходно сохранной проводящей системе БПНПГ обычно не имеет клинического значения, но при наличии БЛНПГ развитие БПНПГ приводит к полной АВ-блокаде [3, 4, 8].

Левая ножка пучка Гиса (ЛНПГ) в миокарде межжелудочковой перегородки расположена глубже, и потому ее повреждение катетером наблюдается реже [6, 7]. В связи с небольшой длиной основного ствола ЛНПГ и быстрого его деления в большинстве случаев наблюдается блокада одной из ветвей ЛНПГ [9, 10].

Вопрос необходимости превентивной установки системы временной трансвенозной ЭКС перед катетеризацией правых отделов сердца у больных с БЛНПГ остается открытым. Большинство авторов считают эту меру излишней, аргументируя крайне редкой частотой полной АВ-блокады при вмешательствах. Но, учитывая опасность этого осложнения, выполняющий вмешательство врач должен всегда о нем помнить, и владеть необходимыми навыками и техническим оснащением [3, 5, 11, 12].

Для стратификации риска полной АВ-блокады у больных БЛНПГ был представлен анализ ЭКГ в 12 отведениях, акцентируя внимание на отведении V1

[13]. По мнению авторов, существует несколько патоморфологических вариантов БЛНПГ, имеющих различные электрокардиографические проявления — блокада в проксимальной части ЛНПГ, блокада в дистальной части ЛНПГ (без вовлечения септальных волокон) и замедленное, но сохранное проведение по ЛНПГ. Гипотеза заключается в том, что у пациентов с БЛНПГ наличие зубца r амплитудой ≥ 1 мм в отведении V1 (рисунок 7А) отражает сохранность возбуждения межжелудочковой перегородки слева направо и локализацию блока проведения дистальнее отхождения септальных волокон или вовсе замедленное, но сохранное проведение по ЛНПГ.

Пациенты с такими вариантами нарушения проводимости по ЛНПГ подвержены меньшему риску возникновения полной АВ-блокады в случае механического повреждения ПНПГ при катетеризации сердца. И наоборот, отсутствие зубца r в отведении V1 (рисунок 7Б) указывает на локализацию блокады проведения в проксимальной части ЛНПГ и, как следствие, у таких пациентов высок риск развития полной АВ-блокады в случае возникновения БПНПГ в ответ на манипуляции катетером в полости правого желудочка. В последнем случае превентивная имплантация системы временной ЭКС может быть оправданной. На ЭКГ пациентки К., зарегистрированной при поступлении в стационар, в отведении

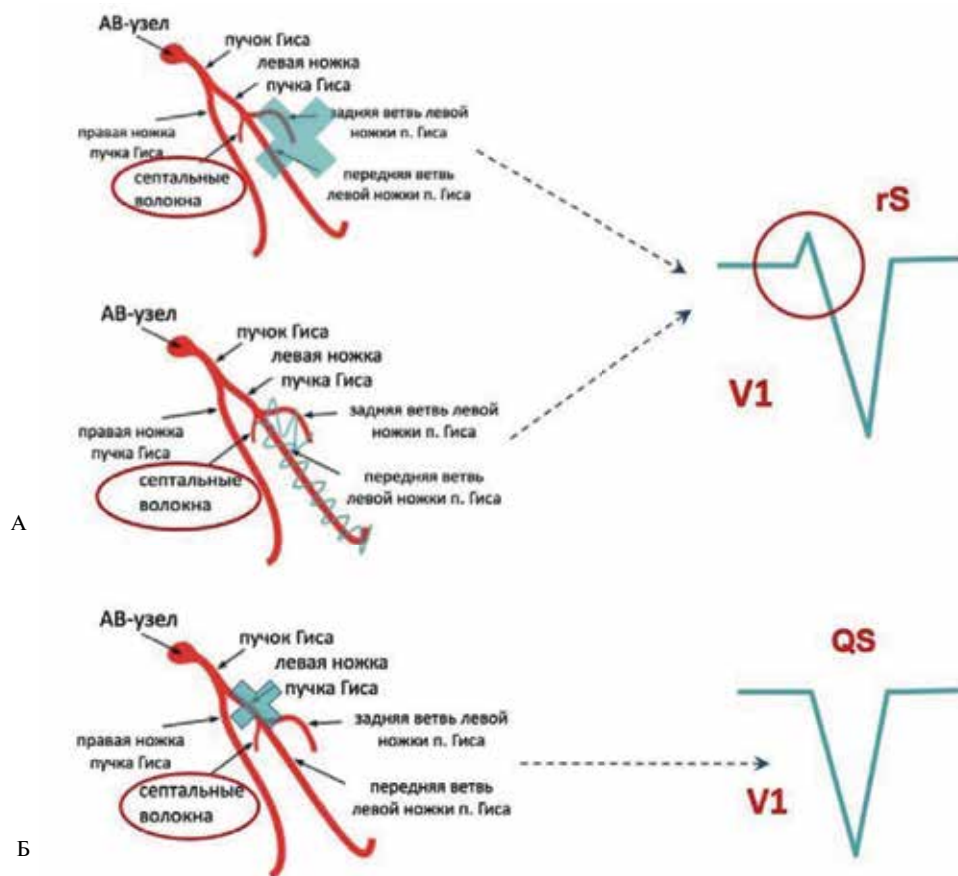


Рис. 7 Схематическое изображение БЛНПГ на различных уровнях с ЭКГ морфологией комплекса QRS в отведении V1. Примечание: объяснения в тексте.

V1 регистрируется морфология QRS по типу QS, что свидетельствует о проксимальном расположении блока проведения по ЛНПГ, и, следовательно, о высоком риске развития полной АВ блокады в случае присоединения БПНПГ (рисунок 1).

В подавляющем большинстве случаев нарушения проводимости носят транзиторный характер, разрешаются самостоятельно и не рецидивируют [3, 5, 11, 12]. Описаны редкие случаи необратимой блокады травмированной ножки пучка Гиса при катетеризации сердца. Некоторые авторы объясняют это исходно существовавшим нарушением проводимости по ножке пучка Гиса, которое манифестировало и усугубилось после механической травмы [11, 14]. Другие видят причину в более сильном механическом воздействии катетера, что способно привести к необратимости процесса. Следует отметить, что у пациентки К. продолжительная полная АВ-блокада развилась при манипуляции диагностическим катетером-электродом, дистальный конец которого эластичен и в дальнейшем полная АВ-блокада рецидивировала при попытках удаления электрода из правого желудочка, что исключало, таким образом, как причину, более сильное механическое воздействие на ПНПГ.

Для оценки риска рецидива полной АВ-блокады и определения показаний к имплантации системы постоянной ЭКС у этой категории больных было

предложено проводить регистрацию электрограммы пучка Гиса после восстановления нормального АВ-проведения с целью оценки интервала HV, который отражает состояние системы Гиса-Пуркинье. Авторы считают, что при значениях интервала HV, превышающих верхнюю границу нормы (55 мс), имплантация искусственного водителя ритма может быть оправданной [10]. Стоит отметить, что у некоторых пациентов, несмотря на исходно нормальные значения интервала HV, после разрешения полной АВ-блокады это значение может быть увеличенным, что, скорее всего, указывает на скрытое нарушение проводимости. Исходно у пациентки К. продолжительность интервала HV составляла 55 мс. Определение этого показателя в дальнейшем не представлялось возможным в связи с рецидивированием полной АВ-блокады.

В соответствии с актуальными на сегодняшний день рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013г, имплантация ЭКС больным с БНПГ целесообразна при значении интервала HV ≥ 70 мс [15]. В представленном случае исходные значения интервалов PQ и HV составляли 200 мс и 55 мс, соответственно, что укладывается в норму, и само по себе не является показанием к имплантации ЭКС. Однако рецидивирование ППБ при минимальных манипуляциях в правых отделах сердца, невозможность, в связи с этим извлечения элект-

трода системы временной ЭКС привели к необходимости имплантации постоянного искусственного водителя ритма у пациентки.

В настоящее время имплантация устройства СРТ рекомендуется больным с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<35%) и расширенным комплексом QRS, а также при наличии ХСН и ожидаемом высоком проценте (>40%) стимуляции правого желудочка [16]. Имеются результаты ряда небольших проспективных исследований [17, 18], а также ретроспективный анализ данных крупных исследований [19], которые демонстрируют сопоставимую эффективность СРТ у пациентов с ХСН и ФВ <35% и больных ХСН с менее существенно сниженной ФВ ЛЖ (35–45%). Несомненно, для подтверждения этих данных необходимы большие рандомизированные контролируемые исследования.

На момент госпитализации у больной отмечалась “пограничная” величина ФВ ЛЖ (35–37%), при рецидивирующих 1 раз в 2–3 мес. эпизодах декомпенсации ХСН на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Было принято решение об имплантации устройства СРТ вместо двухкамерной системы ЭКС. Такое решение было продиктовано высокой вероятностью прогрессирования нарушений проводимости, что могло приводить к стимуляции правого желудочка в течение длительного времени, усугубляя, тем самым, механическую диссинхронию желудочков и способствуя дальнейшему снижению величины ФВ ЛЖ и прогрессированию ХСН.

Следует отметить, что в течение последующего 6-месячного наблюдения у пациентки не было

ни одного эпизода декомпенсации ХСН, отмечено улучшение клинического статуса (увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы) и эхокардиографических параметров. Следует отметить, что устойчивая положительная динамика в состоянии больной была достигнута при отсутствии коррекции, указывая на высокую эффективность проводимой СРТ.

Заключение

Пациенты с нарушениями внутрижелудочковой проводимости в ходе внутрисердечных катетерных вмешательств подвержены риску развития полной АВ-блокады, что наиболее часто связано с механической травмой сохранной части проводящей системы желудочков. Опасность этого жизнеугрожающего осложнения при выполнении любых внутрисердечных вмешательств больным с нарушениями проводимости определяет необходимость иметь возможность установки в кратчайшие сроки системы трансвенозной временной ЭКС. Тщательный анализ ЭКГ с акцентом на отведении V1 может помочь в стратификации риска развития полной АВ-блокады в случае развития БПНПГ при исходной существующей БЛНПГ. А после разрешения полной АВ-блокады может быть оправдано проведение ЭФИ для определения показаний для имплантации системы постоянной ЭКС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(1):7-14. doi:10.1016/j.ejheart.2006.04.011.
- Padeletti L, Giaccardia M, Turren F, et al. Influence of QRS prolongation on the natural history of CHF. *Eur Heart J Supplements.* 2004;6(Supplement D):D79-82. doi:10.1016/j.ehjsup.2004.05.023.
- Akhtar M, Danato AN, Gilbert-Leeds CJ, et al. Induction of Iatrogenic Electrocardiographic Patterns During Electrophysiologic Studies. *Circulation.* 1977;56(1):60-5. doi:10.1161/01.cir.56.1.60.
- Sprung CL, Elser B, Schein RM, et al. Risk of right bundle-branch block and complete heart block during pulmonary artery catheterization. *Crit Care Med.* 1989;17.1. doi:10.1097/00003246-198901000-0000.
- Tony EN, and Kvetan V. Guide Wire as a Cause of Complete Heart Block in Patients with Preexisting Left Bundle Branch Block. *Anesthesiology.* 1990;73(4):772-4. doi:10.1097/0000542-199010000-00024.
- Morris D. Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block. *Archives of Internal Medicine.* 1987;147(11):2005-10. doi:10.1001/archinte.147.11.2005.
- Coulter TD, Wiedemann HP. Complications of hemodynamic monitoring. *Clinics in Chest Medicine.* 1999;20(2):249-67. doi:10.1016/s0272-5231(05)70140-4.
- Jerry LC, Toby RE. Transient Right Bundle Branch Block with 'Swan-Ganz' Catheterization. *American Heart J.* 1976;92(2):263-4. doi:10.1016/s0002-8703(76)80265-7.
- Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary arteriography 1984-1987: A report of the registry of the society for cardiac angiography and interventions. I. Results and complications. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis.* 1989;17(1):5-10. doi:10.1002/ccd.1810170103.
- Feit A, Kipperman R, Ursell S, Reddy CVR. Complete heart block complicating retrograde left heart catheterization. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis.* 1990;20(2):131-2. doi:10.1002/ccd.1810200214.
- Shimamoto T, Nakata Y, Sumiyoshi M, et al. Transient Left Bundle Branch Block Induced by Left-Sided Cardiac Catheterization in Patients Without Pre-Existing Conduction Abnormalities. *Japanese Circulation J.* 1998;62(2):146-9. doi:10.1253/jcj.62.146.
- Wani AS, Fasanya A, Kalamkar P, et al. Iatrogenic Transient Complete Heart Block in a Preexisting LBBB. *Case Reports in Critical Care.* 2016;2016:1-3. doi:10.1155/2016/9531210.
- Panadilam BJ, Morris KE, Olson JA, et al. The Surface Electrocardiogram Predicts Risk of Heart Block During Right Heart Catheterization in Patients With Preexisting Left Bundle Branch Block: Implications for the Definition of Complete Left Bundle Branch Block. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2010;21:781-5. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01714.x.
- Gault JH, Ross J, Braunwald E. Persistent atrioventricular dissociation with block and nodal rhythm after cardiac catheterization. *Am Heart J.* 1966;71(5):690-4. doi:10.1016/0002-8703(66)90321-8.
- 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(29):2281-329. doi:10.1093/eurheartj/ehf150.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Fung JWH, Zhang Q, Yip GWK, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction and Wide QRS Complex: A Prospective Study. *J Cardiovascular Electrophysiology.* 2006;17(12):1288-92. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00612.x.
- Foley PWX, Stegmann B, Smith REA, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Mildly Impaired Left Ventricular Function. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2009;32:S186-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.02280.x.
- Chung ES, Katra RP, Ghio S, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction >35%: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Failure.* 2010;12:581-7. doi:10.1093/eurjhf/hfq009.

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском

Подзолков В. И., Писарев М. В.

Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В обзоре представлена информация по современной комплексной оценке сердечно-сосудистого риска согласно Российским и европейским рекомендациям, при этом особый упор сделан на остаточный сердечно-сосудистый риск и его главный маркер — атерогенную дислипидемию. Подробно рассмотрен вклад факторов остаточного риска, в частности гипертриглицеридемии, в патогенез сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа и других комплексных метаболических заболеваниях. Приведены актуальные рекомендации по современной терапии гипертриглицеридемии. Обсуждено важное место, которое занимают препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении кардиоваскулярными рисками, в контексте результатов недавно завершившихся крупных клинических исследований.

Ключевые слова: остаточный сердечно-сосудистый риск, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, профилактика, триглицериды, гиполипидемическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/05-2020

Рецензия получена 25/05-2020

Принята к публикации 26/05-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Писарев М. В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2589. doi:10.15829/1728-8800-2020-2589

Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management

Podzolkov V. I., Pisarev M. V.

N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The review provides data on a modern cardiovascular risk management according to Russian and European guidelines. Particular emphasis is placed on residual cardiovascular risk and related marker — atherogenic dyslipidemia. The contribution of residual risk factors, in particular hypertriglyceridemia, to the pathogenesis of cardiovascular events in type 2 diabetes and other metabolic disorders is considered in depth. Current guidelines on the modern therapy of hypertriglyceridemia are given. The important role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management is discussed in the context of recent large clinical trials.

Key words: residual cardiovascular risk, omega-3 polyunsaturated fatty acids, prevention, triglycerides, lipid-lowering therapy.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Pisarev M. V.* ORCID: 0000-0002-9647-1012.

*Corresponding author: pisarev@gmail.com

Received: 22/05-2020

Revision Received: 25/05-2020

Accepted: 26/05-2020

For citation: Podzolkov V. I., Pisarev M. V. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2589. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2589.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АДЛП — атерогенная дислипидемия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДГК — докозагексаеновая кислота, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, мЛНП — мелкие плотные липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС не-ЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЭПК — эйкозопентаеновая кислота, ω-3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Мировая эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом, и их осложнений продолжается. Так, в 2016г в мире от ССЗ умерли 17,9 млн человек, что составило 31% от всех смертей [1]. По данным Европейского общества кардиологов (ESC — European

Society of Cardiology), количество только новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в 54 странах-членах ESC в 2017г составило 3,6 млн [2]. В России ССЗ являются причиной общей смертности населения, госпитализаций и потерь трудоспособности более чем в 50% случаев [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pisarev@gmail.com

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Писарев М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-9647-1012].

По стандартизированной по возрасту распространенности ИБС Россия занимает одно из первых мест в Европе и Азии, особенно серьезна ситуация с женской частью населения (>2200 случаев на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем в других странах [2]. Не менее сложной представляется ситуация с преждевременной смертностью от ССЗ: в России она превышает 120 случаев на 100 тыс. населения у женщин и 280 случаев на 100 тыс. у мужчин, оставляя позади себя практически все европейские страны со средним и высоким доходом [2]. Согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ в 2017г составила 587,6 случая на 100 тыс. населения [4].

Во многих странах достигнуты определенные успехи, позволившие снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов с ССЗ, что в существенной степени обусловлено более активным применением фармакологической коррекции основных факторов их риска, включающих дислипидемию (ДЛП) и артериальную гипертензию (АГ). Особая роль в этом отношении отводится стратегии ведения пациентов с нарушениями липидного обмена, при этом речь идет не только о повышенном уровне общего холестерина (ОХС), но и о нарушении соотношения атерогенных и антиатерогенных липидных фракций в сыворотке крови. Понятие “дислипидемии” включает широкий спектр нарушений липидного обмена, при которых концентрации липидов и липопротеинов крови выходят за пределы нормы [5]. Для стратификации риска ССЗ рекомендовано использовать интегральную оценку, включающую выявление факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, клинические симптомы атеросклероза, определение липидного профиля, проведение инструментальных исследований, направленных на исключение/верификацию субклинического и клинически значимого атеросклероза. Главным лабораторным показателем оценки риска ССЗ является уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), для дополнительной оценки рекомендованы уровни ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ). Для выявления степени риска у пациентов без документированных ССЗ, сахарного диабета (СД) 1 или 2 типа, большого количества факторов риска или хронической болезни почек, по-прежнему, рекомендовано использование шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), однако при наличии вышеперечисленных состояний риск автоматически признается высоким и очень высоким. Более того, введена категория экстремального сердечно-сосудистого риска (ССР), которая включает:

1) сочетание атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) с СД 2 типа и/или семейной гиперхолестеринемией или

2) два сердечно-сосудистых осложнения (ССО) в течение 2 лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л.

Согласно последним российским и европейским рекомендациям [5, 6], главным критерием эффективности терапии ДЛП является уровень ХС ЛНП. Указанная стратификация риска используется для определения целевых значений ХС ЛНП: чем выше риск, тем ниже должен быть уровень ХС ЛНП. Так, для пациентов группы экстремального риска оптимальным признается уровень ХС ЛНП < 1 ммоль/л, для лиц с очень высоким и высоким риском наилучшим считают снижение данного показателя до 1,4 и 1,8 ммоль/л и ниже, соответственно.

Выбор именно ХС ЛНП неслучаен и основан на большом количестве эпидемиологических (в “достаточную” эру) и клинических данных, полученных в ходе исследований эффективности терапии статинами, доказавших причинно-следственную связь между повышенным уровнем ХС ЛНП и частотой развития АССЗ и ССО [7]. Курс на внедрение стратегии “чем ниже, тем лучше” для ХС ЛНП был предложен в США еще в 1988г (АТР-I, adult treatment panel I) и остается практически неизменным, принося положительные результаты. Крупнейший метаанализ данных 27 рандомизированных исследований продемонстрировал, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л в среднем сопровождается уменьшением риска ССО на 21% [8]. Исследование SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) показало, что с 1995 по 2014гг после внедрения новых лечебных методик, в т.ч. активной фармакотерапии с применением статинов, произошло значимое снижение ежегодной смертности от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с 22% до 14% [9]. Также четко была продемонстрирована корреляция между достижением целевых цифр ХС ЛНП и снижением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД (высокого и очень высокого риска) [10]. Тем не менее, исследователи отметили, что уровень смертности, несмотря на достижение оптимальных или субоптимальных уровней ХС ЛНП, вышел на плато и остается неизменным, в связи с чем проводится активный поиск дополнительных возможностей по снижению риска прогрессирования атеросклероза и развития ССО [11].

В настоящее время “золотым стандартом” терапии ДЛП являются статины, препараты с плеiotропным действием, способные стабилизировать атеросклеротические бляшки и снижать системное воспаление. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность статинов, на фоне адекватной гипо-

липидемической терапии с достижением целевых показателей ХС ЛНП, артериального давления (АД) и уровня глюкозы крови, у пациентов сохраняется риск ССО, который называют “остаточным (резидуальным)” [12]. В этой связи активно обсуждается концепция так называемой “атерогенной дислипидемии” (АДЛП) [13]. Данное комплексное нарушение метаболизма липидов представляет собой сочетание повышения уровня липидных частиц, не входящих в состав ЛНП, среди которых липопротеины, богатые ТГ (TG-rich lipoproteins) (липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), хиломикроны), липопротеин(а), ремнантные липопротеины и снижения уровня ХС ЛВП [14].

Это нарушение часто встречается при метаболическом синдроме, ожирении, инсулинорезистентности и СД 2 типа и нередко именуется “метаболической” или “диабетической” ДЛП. Значимость АДЛП часто недооценивается практикующими врачами, в то время как популяционные исследования свидетельствуют о ее большой распространенности. Так, среди 22063 пациентов, получающих монотерапию статинами в Европе и Канаде, повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП наблюдался в 38,8% и 26% случаев, соответственно [15]. Целенаправленное обсервационное исследование EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice) по изучению распространенности АДЛП, включавшее 7641 больных >50 лет с факторами ССР, но без атеросклеротических заболеваний, продемонстрировало, что более чем 20% обследованных больных имеют повышенный уровень ТГ или сниженный ХС ЛВП. Доля таких пациентов еще выше в субпопуляции лиц с СД 2 типа или несколькими факторами риска. При этом 55% лиц в обследованной популяции с маркерами АДЛП не получали адекватной гиполипидемической терапии [16].

Всё больше данных свидетельствуют о том, что центральным звеном патогенеза атеросклероза при СД является гипертриглицеридемия (ГТГ) [17]. Среди ее причин — снижение клиренса ТГ в печени и активности липопротеинлипазы, повышение продукции ЛОНП под действием гиперинсулинемии и постпрандиальное усиление выработки интестинальных хиломикронов. Следует также отметить, что ГТГ при СД способствует активации белка-переносчика эфиров ХС (СЕТР — Cholesteryl ester transfer protein), в результате чего липопротеины насыщаются ТГ и меняют свои свойства: ЛНП становятся более атерогенными, а ЛВП — менее атеропротективными [18]. Более того, данный белок-переносчик способствует образованию мелких плотных частиц ЛНП (мЛНП), которые подвергаются гликозилированию и последующему свободнорадикальному окислению. Эти частицы могут

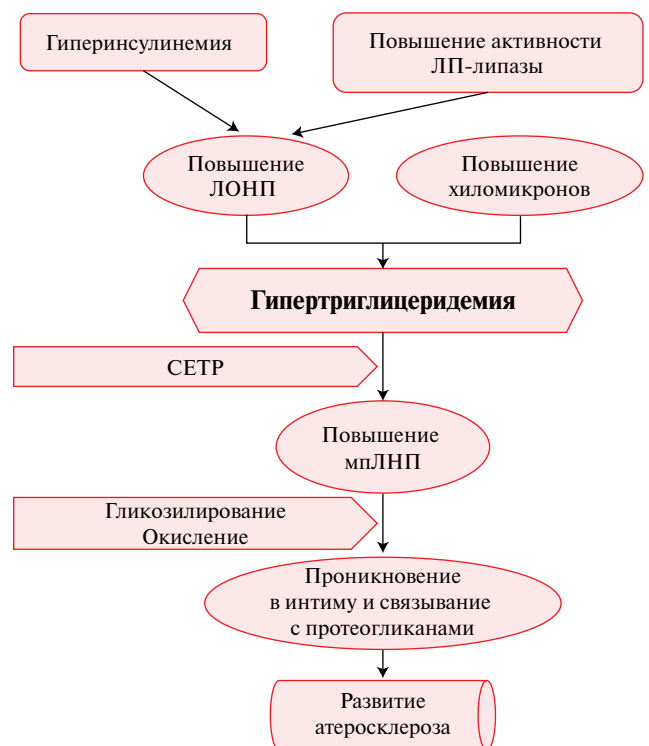


Рис. 1 Патогенез атеросклероза при СД (по [17]).

Примечание: СЕТР — Cholesteryl ester transfer protein.

особенно активно проникать в эндотелий, привлекая макрофаги и способствуя прогрессированию атеросклероза [19] (рисунок 1).

Большой интерес вызывает тот факт, что между уровнями ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС не-ЛВП) и риском ССО существует более сильная взаимосвязь, чем между ХС ЛНП и данным риском [20]. Этот факт особенно выражен при ожирении и СД 2 типа, в связи с чем этот комплексный показатель, рассчитываемый по формуле: ОХС — ХС ЛВП, упоминается в современных Европейских рекомендациях по лечению ДЛП в качестве вторичного целевого показателя липидснижающей терапии после достижения целевого уровня ХС ЛНП [6].

Доказательства важной роли АДЛП в атерогенезе были получены в крупных эпидемиологических и клинических исследованиях. Так, по данным крупнейшего регистра (140 тыс.) пациентов, госпитализированных в США с острым коронарным синдромом, более чем у половины пациентов наблюдался уровень ХС ЛНП <2,59 ммоль/л, в то время как их средние уровни ХС ЛВП и ТГ были <1,03 и >1,81 ммоль/л, соответственно [21]. У этих пациентов уровень ХС ЛВП не отражал истинного риска атеросклеротических осложнений, который более четко можно было оценить с помощью ХС не-ЛВП. Взаимосвязь между АДЛП и ССЗ была также продемонстрирована в проспективных рандомизированных клинических исследованиях с применением статинов. При их приеме у пациентов с типичными

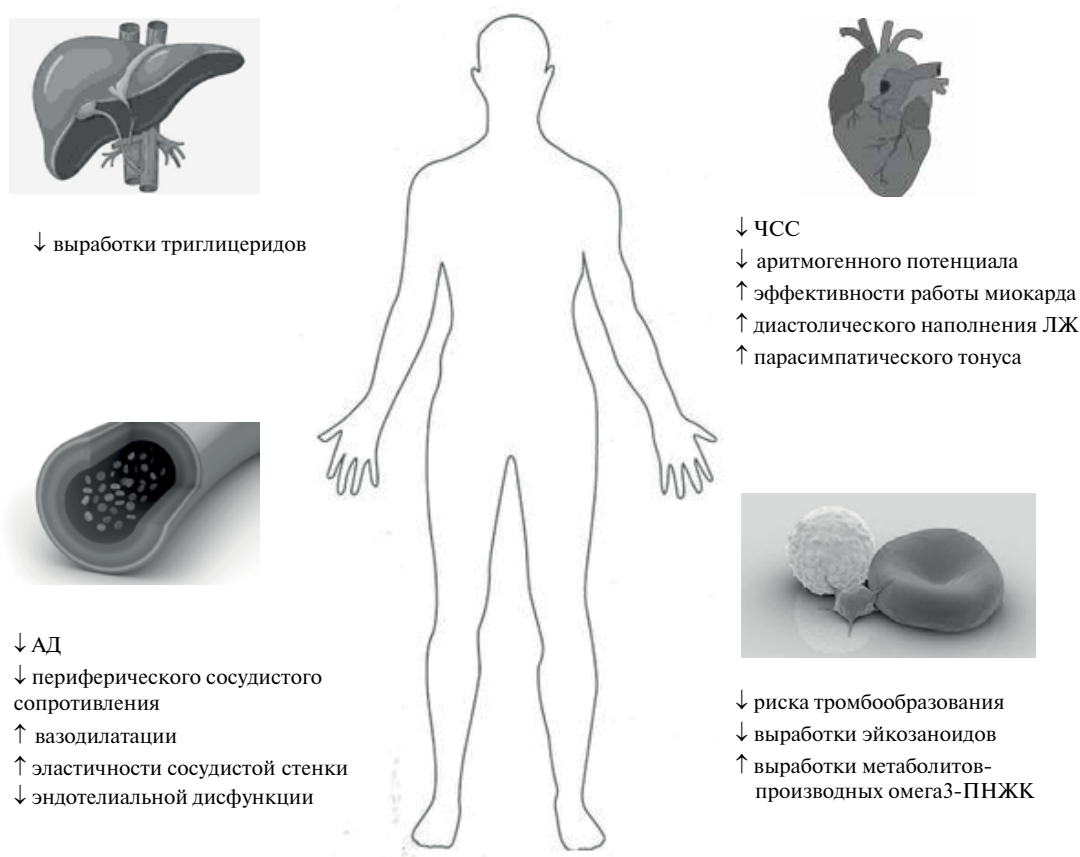


Рис. 2 Влияние ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему (по [27]).

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

лабораторными проявлениями АДЛП риск ССО был выше, чем у лиц с простым повышением уровня ХС ЛНП [22].

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) было показано, что у пациентов, находящихся на высокоинтенсивной статинотерапии после острого коронарного синдрома, с уровнем ТГ $<1,69$ ммоль/л риск коронарных осложнений был на 20% меньше, чем у пациентов с ГТГ [23]. В исследованиях IDEAL (The Initiating Dialysis Early and Late) и TNT (Treating to New Targets) доказано, что даже при достижении уровня ХС ЛНП $\leq 1,81$ ммоль/л, ССР у пациентов из самого высокого квинтиля распределения по уровню ТГ был на 63% выше, чем у лиц из самого низкого квинтиля [24]. Наконец, недавний анализ данных 46 тыс. пациентов с высоким ССР, получающих статины и достигших целевых уровней ХС ЛНП, выявил, что уровень ТГ $>1,69$ ммоль/л независимо и значимо коррелировал с риском ССО даже после поправки на ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и ХС ЛВП [25]. Таким образом, пациенты с ГТГ могут представлять собой отдельную подгруппу с дополнительным повышенным риском ССО.

Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) в кардиологии

В 1975г в популяционных исследованиях, проведенных среди гренландских эскимосов, потреблявших большое количество морской рыбы, была выявлена низкая частота ССЗ. Дальнейшие исследования убедительно связали данный факт с содержанием в их пище длинноцепочечных ω -3 ПНЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). Омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме, поэтому считаются эссенциальными биологическими соединениями, которые обуславливают эластичность, подвижность и регуляцию функции мембран, участвуют в передаче внутриклеточных сигналов, влияют на активность факторов транскрипции и экспрессии генов, а также синтез липидных медиаторов. Хотя ω -3 ПНЖК и содержатся в пище (основной источник — жирная морская рыба), их уровень там непостоянен и зависит от многих факторов (вид рыбы, ее питание, заморозка и длительность хранения, термическая обработка). В связи с этим в большинстве случаев необходимо введение ω -3 ПНЖК в организм в виде лекарственных форм.

Физиологические эффекты ω -3 ПНЖК реализуются путем изменения текучих свойств клеточных

мембран и их функций после включения жирных кислот в состав указанных мембран, в результате чего изменяется ответ протеиновых мембранных рецепторов. Большое значение имеет взаимодействие ω -3 ПНЖК с цитоплазматическими липид-связывающими белками (в частности, рецептором PPAR- γ — Peroxisome proliferator-activated receptors γ), регулирующими транскрипцию генов, прямое их влияние на мембранные каналы и белки, а также образование метаболитов самих ω -3 ПНЖК (эйкозаноидов, резолвина и протектина — специализированных медиаторов, подавляющих воспаление) [26].

Данные наблюдательных и клинических исследований позволили выделить многочисленные эффекты ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему, носящие чаще всего дозозависимый характер [27] (рисунок 2).

Рассмотрим эти эффекты подробнее в контексте клинических исследований.

Влияние на липидный обмен

ω -3 ПНЖК в высоких дозах (2–4 г/сут.) снижают уровень ТГ как натощак, так и после еды путем уменьшения выработки ЛОНП в печени и усиления превращения аполипопротеин В (апоВ)-содержащих ЛОНП в ЛПП и ЛНП [28]. Исследование стандартизированного препарата, содержащего комбинацию ω -3 ПНЖК (Омакор), у пациентов с тяжелой ГТГ показало, что на фоне его применения средний уровень ТГ снижался на 45%, ОХС — на 15%, ХС ЛОНП — на 32% [29].

Влияние на АД и системное сосудистое сопротивление

Метаанализ 70 рандомизированных исследований показал, что прием ЭПК и ДГК сопровождался снижением систолического АД на 1,52 мм рт.ст. и диастолического АД на 0,99 мм рт.ст. как у нормотоников, так и у гипертоников, причем в случае нелеченной АГ такое снижение составило 4,51 и 3,05 мм рт.ст., соответственно [30]. Предполагается, что механизмом снижения АД в данном случае может быть снижение системного сосудистого сопротивления (уменьшение резистентности артериол) без изменения сердечного выброса за счет выделения оксида азота, активации эндотелия и воздействия на функцию эндотелиальной NO-синтазы [26].

Влияние на частоту сердечных сокращений и риск нарушений сердечного ритма

Метаанализ 30 рандомизированных исследований показал, что ω -3 ПНЖК в медианной дозе 3,5 г/сут. уменьшал частоту сердечных сокращений покоя на 1,6 уд./мин через 8 нед. приема и на 2,5 уд./мин через 12 нед. [31]. Механизмом, обеспечи-

вающим подобный эффект, считают влияние на электрофизиологические свойства миокарда (изменение конформации мембранных фосфолипидов), улучшение диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ) и повышение парасимпатического тонуса [32].

Считают, что антиаритмическое действие ω -3 ПНЖК может быть связано с влиянием на метаболизм мембранных фосфолипидов и эйкозаноидов наряду с непосредственным действием на неэстерифицированные жирные кислоты в миокарде, сигнальную систему клетки и состояние ионных каналов. Известно, что одним из основных механизмов развития внезапной сердечной смерти является фибрилляция желудочков. В этом контексте данные, полученные в исследовании GISSI-Prevenzione (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) [33], участники которого получали ω -3 ПНЖК в дополнение к стандартной терапии ИБС, можно интерпретировать как доказательство наличия антиаритмического действия ω -3 ПНЖК. По данным длительного наблюдения за пациентами, прием ω -3 ПНЖК сопровождался снижением риска внезапной сердечной смерти на 45%. Указанное снижение было статистически значимым уже через 4 мес. после начала лечения — на 53% ($p=0,048$) [33]. Израильские исследователи показали уменьшение желудочковых тахикардических эпизодов у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором и ишемическим нарушением сократительной функции миокарда на фоне терапии ЭПК и ДГК в дозе 3,6 г в течение 6 мес. [34].

Влияние на функцию миокарда

Нарушение фазы раннего расслабления миокарда — один ранних признаков ИБС, в то время как при длительной АГ или ИБС чаще встречается аномальное пассивное наполнение миокарда, обусловленное снижением классических свойства сердечной ткани. Небольшое исследование введения 4 г ω -3 ПНЖК показало улучшение ранней фазы диастолического наполнения ЛЖ [35]. Получены также данные о повышении фракции выброса ЛЖ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [36] и улучшении эффективности работы миокарда (потребности в кислороде без снижения производительности) у спортсменов [37].

Влияние на эндотелиальную функцию

По данным рандомизированных исследований, прием ω -3 ПНЖК снижает уровень циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как Е-селектин и молекулы адгезии VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1) и ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), у лиц с факторами риска ССЗ (гиперлипидемия, ожирение, метаболический синдром, курение) [38]. Метаанализ 16 рандомизирован-

ных контролируемых исследований с участием 901 пациента показал значительное улучшение показателей поток-зависимой вазодилатации (суррогатного маркера функции эндотелия) [39].

Влияние на функцию тромбоцитов

Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Gao LG, et al., выявил значимое снижение агрегации тромбоцитов у пациентов с ССЗ (но не у здоровых лиц) [40].

Влияние на воспаление

Положительное влияние ω -3 ПНЖК на ССР может реализовываться через влияние на воспаление — один из важнейших факторов, ускоряющих развитие атеросклероза и приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Теоретически ω -3 ПНЖК должны обладать потенциальным противовоспалительным действием в связи с тем, что их метаболиты (резолвины, протектины и марезины) играют активную роль в разрешении воспалительного процесса [41]. Практически показано значимое снижение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, у больных СД [42] и уже имеющимися ССЗ [43].

Метаанализы эффективности ω -3 ПНЖК и новые данные

Одним из первых крупных исследований по оценке влияния ω -3 ПНЖК на прогноз у больных ИБС явилось GISSI-Prevenzione с участием более чем 10 тыс. пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда [33]. У пациентов, получавших комбинацию ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 1000 мг/сут., по сравнению с группой контроля частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) уменьшилась на 15%. В этой группе пациентов также зарегистрировали достоверное снижение риска смерти от всех причин на 20%, смерти от ССЗ — на 30% и внезапной смерти — на 45% по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. В 2008г были опубликованы результаты другого масштабного (>7 тыс. пациентов) исследования GISSI-HF (Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiac — Heart Failure trial), показавшего, что прием ω -3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. был связан со снижением общей смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью на 9% и частоты госпитализаций по поводу желудочковой тахикардии на 28% [44].

Впоследствии было проведено ~20 исследований по изучению влияния препаратов на такие конечные точки, как частота смертельных исходов, общая смертность, вероятность развития ССО и реваскуляризации, инсультов, аритмий, госпита-

лизации по поводу сердечной недостаточности, показавших положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы: ранние исследования GISSI-P (Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico-Prevenzione), DART (Diet and reinfarction trial), JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study), GISSI-HF, или продемонстрировавшие нейтральные результаты: более поздние исследования Alpha Omega (Study of Omega-3 Fatty Acids and Coronary Mortality), OMEGA (Effect of Omega 3-Fatty Acids on the Reduction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction), SU.FOL.OM3 (Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids), ORIGIN (n-3 Fatty Acid trial), AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study) и R&P (Rischio e Prevenzione). В 2018г британские учёные в рамках коллаборации Cochrane провели метаанализ эффективности ω -3 ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ [45].

Одним из итогов публикации стала фраза “данные умеренного и высокого качества свидетельствуют о том, что повышение уровня ЭПК и ДГК оказывает небольшой эффект на смертность или сердечно-сосудистую заболеваемость или вообще его не оказывает. Предыдущие предположения о благоприятных эффектах ЭПК и ДГК получены в исследованиях, где с большой вероятностью имел место субъективный подход”. Этот вывод был подхвачен и растиражирован в ряде средств массовой информации. Однако методология этого метаанализа и его выводы были подвергнуты критике. Отечественные и зарубежные исследователи справедливо указывали на слабые места более поздних исследований, которые не принимали во внимание сопутствующую гипополипидемическую терапию, короткую продолжительность курса лечения, длительный интервал от произошедшего сердечно-сосудистого события до включения в исследование по оценке эффективности вторичной профилактики, низкие дозы ω -3 ПНЖК и высокое исходное потребление рыбы, а также недостаточную статистическую мощность некоторых исследований вследствие более низкой, чем ожидалось, частоты конечных точек [46, 47]. По мнению Трошина И. Ю. и др., данный метаанализ характеризуют “вызывающая клиническая неоднородность исследований”, в которые включали когорты пациентов с разными диагнозами и целями обследования, отсутствие стратификационного анализа пациентов, игнорирование при суммировании результатов такого вмешивающегося фактора (confounder), как курение, а также невысокая квалификация авторов, большую часть метаанализов которых уже отзывали вследствие низкого методологического качества [48].

Следует особо отметить, что в прошлом году стали доступны результаты исследования REDUCE-IT (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl — Intervention Trial), которые нане-

сли удар по скептическим выводам британских метаанализов.

В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов изучалась эффективность высоких доз высокоочищенной ЭПК (икозапентэтил) (4 г/сут.) у пациентов с ГТГ (150-499 мг/дл) и уровнем ХС ЛНП 41-100 мг/дл (на фоне приема статина) с целью первичной и вторичной профилактики ССО. В течение периода наблюдения длительностью 4,9 лет на фоне приема ω -3 ПНЖК наблюдалось снижение уровня ТГ на 44 мг/дл, что сопровождалось снижением относительного риска ССО на 25% — число больных, которых необходимо лечить (NNT) 21 при 95% доверительном интервале (ДИ): 15-33 [49]. Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин составило 20%, причем сокращение рисков не зависело от исходного уровня ТГ или степени их снижения. В связи с этим выдвигаются предположения о возможных нелипидных механизмах благоприятного действия ω -3 ПНЖК, среди которых может быть влияние на функцию тромбоцитов или стабилизация клеточных мембран [50].

Приведенные результаты позволяют с уверенностью сделать вывод о доказанной высокой эффективности ω -3 ПНЖК в качестве средства управления остаточным ССР.

Современные рекомендации по управлению остаточным ССР

Американские, европейские и российские рекомендации по лечению ДЛП устанавливают достаточно жесткие целевые критерии уровня ХС ЛНП у пациентов с очень высоким риском осложнений (имеющиеся АССЗ, СД или высокий балл по шкале SCORE). Каких-либо специфических целевых значений уровня ТГ не приводится, однако делается упор на то, что ГТГ — это значимый фактор резидуального риска ССО, требующий более активного вмешательства (интенсификации терапии статинами и применения дополнительных гиполипидемических препаратов). Согласно российским рекомендациям, лечение ГТГ проводят по следующей схеме [5]:

- При уровне ТГ $>2,3$ ммоль/л начать терапию статинами;
- С целью вторичной профилактики у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но с ТГ $>2,3$ ммоль/л, добавить фенофибрат;
- У больных высокого/очень высокого риска с ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить ω -3 ПНЖК 2 г $\times$ 2 раза/сут.;
- У больных высокого риска, достигших целевого уровня ХС ЛНП, но имеющих ТГ $>2,3$ ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить ω -3 ПНЖК 2 г $\times$ 2 раза/сут.

Европейские рекомендации по лечению ДЛП препаратам ω -3 ПНЖК придают более существенную роль и настаивают на их введении в схему терапии уже на стадии недостаточной эффективности монотерапии статинами — у пациентов с высоким (или очень высоким) ССР и с уровнем ТГ от 1,5 до 5,6 ммоль/л, сохраняющимся, несмотря на лечение статинами [6].

Единственным зарегистрированным в России фармакологически стандартизированным лекарственным препаратом высокоочищенных ω -3 ПНЖК, содержащим 90% ω -3 ПНЖК с оптимальной пропорцией ЭПК (46%) и ДГК (38%), является Омакор. Препарат зарегистрирован в большинстве стран Евросоюза, одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в качестве лекарственного средства. Предсказуемая фармакодинамика и фармакокинетика, благоприятный профиль безопасности препарата, возможность рационального дозирования — характеристики, которые выгодно отличают данный препарат от широко представленных на рынке различных средств, содержащих экстракты и концентраты рыбьего жира. Следует отметить, что капсулы, содержащие рыбий жир, обычно представляют собой биологически активные добавки, концентрация в которых ω -3 ПНЖК не стандартизирована и составляет не $>20\%$. Значительную долю содержимого таких капсул составляют ненасыщенные жирные кислоты, которые не оказывают положительного влияния на спектр липидов. В отличие от них, лекарственный препарат Омакор содержит высокоочищенные уникальные длинноцепочечные ПНЖК, которые можно считать жировыми компонентами, играющими роль в управлении ССР.

Заключение

Стратегия ведения пациентов с высоким, очень высоким и экстремальным ССР, основанная на доказательных данных, включенных в последние версии клинических рекомендаций по лечению ДЛП, позволяет рационально и эффективно снижать риск ССО у перечисленных групп больных, преобладающих в практике современного кардиолога. Включение в терапевтический арсенал препаратов высокоочищенных ω -3 ПНЖК (Омакор) позволяет с большей вероятностью достичь целевых показателей липидного профиля и значительно снизить резидуальный ССР при сохранении высокой безопасности терапии.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. WHO, World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2017, [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85. doi:10.1093/ehjqqc/qcz065.
3. Total incidence of adult population in Russia in 2012. Statistical data. Part IV. Moscow, 2013. (In Russ.) Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва, 2013.
4. Russia in numbers 2019. Brief statistical collection. Moscow: Rosstat. 2019. (In Russ.) Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник. М.: Росстат. 2019.
5. Kukharчук VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
6. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
9. Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-3065. doi:10.1093/eurheartj/ehx515.
10. Bengaluru Jayanna M, Robinson JG. The extent to which statins have improved cardiovascular outcomes: Lessons from randomized trials and observational studies of "real world" practice in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21 Suppl 1:17-27. doi:10.1111/dom.13701.
11. Arutyunov GP, Boitsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk of diseases caused by atherosclerosis. Conclusion of the expert Council of the Russian cardiological society, the Russian scientific medical society of therapists, the Eurasian Association of therapists, the National society for the study of atherosclerosis, the Russian Association of endocrinologists and the National research League of cardiological genetics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):282-8. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(2):282-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288.
12. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319-35. doi:10.3132/dvdr.2008.046.
13. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment: Expert's position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) Endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol*. 2017;243:516-522. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.059.
14. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
15. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. DYSIS Investigators. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2):221-30. doi:10.1177/1741826711400545.
16. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi:10.1186/s12872-017-0591-5.
17. Gupta M, Tummala R, Ghosh RK, et al. An update on pharmacotherapies in diabetic dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4):334-341. doi:10.1016/j.pcad.2019.07.006.
18. Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, et al. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(2):282-8. doi:10.1161/01.atv.21.2.282.
19. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366.
21. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-117.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
22. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1580-4. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.023.
23. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary

- syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.038.
24. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):459-63. doi:10.1016/j.amjcard.2009.04.008.
25. Toth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Association of elevated triglycerides with increased cardiovascular risk and direct costs in statin-treated patients. *Mayo Clin Proc*. 2019 Sep;94(9):1670-1680. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.028.
26. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135-1147. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313286.
27. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.063.
28. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi:10.1186/s12944-017-0541-3.
29. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5-6):385-91.
30. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27(7):885-96. doi:10.1093/ajh/hpu024.
31. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, et al. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2005;112(13):1945-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556886.
32. O'Keefe JH, Abuisse H, Sastre A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1127-30. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.025.
33. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55.
34. Weisman D, Beinart R, Erez A, et al. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(3):255-261. doi:10.1007/s10840-017-0267-1.
35. Grimsgaard S, Børnå KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):52-9. doi:10.1093/ajcn/68.1.52.
36. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1345-53. doi:10.1093/eurjhf/hfq172.
37. Peoples GE, McLennan PL, Howe PR, Groeller H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(6):540-7. doi:10.1097/FJC.0b013e3181911913.
38. Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2018;134:131-140. doi:10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
39. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):536-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006.
40. Gao LG, Cao J, Mao QX, et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):328-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056.
41. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res*. 2010;107(10):1170-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223883.
42. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):98. doi:10.1186/s12933-018-0740-x.
43. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017;37:30-36. doi:10.1016/j.nut.2016.12.006.
44. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9645):1223-30. doi:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
45. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 7(7):CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub3.
46. Torshin IY, Gromova OA, Kobalava JD. About errors of the meta-analyses of cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 1. Pharmacological and clinical aspects of evidence in the era of postgenomic research, artificial intelligence, and big data analysis. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(9):26-34. (In Russ.) Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. Об ошибках мета-анализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(9):26-34. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34.
47. Kris-Etherton PM, Richter CK, Bowen KJ, et al. Recent Clinical Trials Shed New Light on the Cardiovascular Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15(3):171-178. doi:10.14797/mdcj-15-3-171.
48. Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. On the repression of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adherents of evidence-based medicine. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoecconomics and pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):91-114. (In Russ.) Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(2):91-114. doi:10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
50. Kastelein JJ, Stroes ES. FISHing for the miracle of eicosapentaenoic acid. *N Engl J Med*. 2019;380(1):89-90. doi:10.1056/NEJMe1814004.

Эмбологенный инфаркт миокарда. Обзор литературы, собственные результаты

Болдуева С. А., Рыжикова М. В., Облавацкий Д. В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»

Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Пациенты с эмбологенным инфарктом миокарда представляют группу высокого риска и, соответственно, требуют особого внимания клиницистов. В представленной статье рассмотрены наиболее частые причины эмбологенного инфаркта миокарда, его диагностические критерии, особенности антитромботической терапии и реваскуляризации миокарда у этой категории больных. Также приведены данные собственного клинического опыта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эмбологенный инфаркт миокарда, антитромботическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/06-2019

Рецензия получена 08/07-2019

Принята к публикации 05/08-2019



Для цитирования: Болдуева С. А., Рыжикова М. В., Облавацкий Д. В. Эмбологенный инфаркт миокарда. Обзор литературы, собственные результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2302. doi:10.15829/1728-8800-2020-2302.

Emboic myocardial infarction. Literature review and own research results

Boldueva S. A., Ryzhikova M. V., Oblavatsky D. V.

Mechnikov North-Western State Medical University named. Saint-Petersburg, Russia

Patients with embolic myocardial infarction (MI) represent a high-risk group and, accordingly, require special attention of clinicians. This article discusses the most common causes of MI, related diagnostic criteria, antithrombotic therapy, and myocardial revascularization in this category of patients. The data of own clinical experience are also given.

Key words: atrial fibrillation, embolic myocardial infarction, antithrombotic therapy.

*Corresponding author:

morethantea@rambler.ru

Received: 24/06-2019

Revision Received: 08/07-2019

Accepted: 05/08-2019

For citation: Boldueva S. A., Ryzhikova M. V., Oblavatsky D. V. Embolic myocardial infarction. Literature review and own research results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2302. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2302.

Relationships and Activities: not.

Boldueva S. A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Ryzhikova M. V.* ORCID: 0000-0002-3335-4986, Oblavatsky D. V. ORCID: 0000-0003-1628-0193.

АК — антикоагулянты, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИЭ — инфекционный эндокардит, КА — коронарные артерии, КЭ — коронарная эмболия, ЛП — левое предсердие, МНО — международное нормализованное отношение, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TAPAS — Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study, TASTE — Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction, TOTAL — Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца. За последние 20 лет распространенность ФП возросла на 13% [1]. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения и с повышением частоты заболеваний, предрасполагающих к ФП [2].

ФП, как осложнение инфаркта миокарда (ИМ), по данным литературы, возникает у 6-21% пациентов [3-6]. Однако между ИМ и ФП существует двусторонняя взаимосвязь, т.е. как ИМ может способствовать возникновению ФП, так и ФП — ИМ [3, 7]. Причем по результатам исследования Solomon EZ, et al. (2013), ФП связана с 2-кратным увеличением риска ИМ. Одним из механизмов такой

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: morethantea@rambler.ru

Тел.: +7 (911) 180-05-08

[Болдуева С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Рыжикова М. В.* — врач-кардиолог клиники кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3335-4986, Облавацкий Д. В. — врач-кардиолог клиники кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1628-0193].

взаимосвязи является коронарная эмболия (КЭ), т.е. эмбологенный ИМ [3].

Распространенность и причины эмбологенных ИМ

Согласно 4-му универсальному определению ИМ, эмбологенный ИМ относится к ИМ 2 типа, т.к. развивается вследствие ишемического дисбаланса в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) [8, 9]. Просвет КА при эмбологенном ИМ сужен или полностью окклюзирован чаще всего фрагментами тромба из левого предсердия (ЛП) при ФП, вегетациями при инфекционном эндокардите (ИЭ) [10].

В настоящее время частота эмбологенных ИМ достоверно неизвестна. Принято считать, что такая патология является редкой [3]. Малая распространенность КЭ объясняется различиями между диаметрами аорты и КА, отхождением КА от корня аорты под прямым углом, скоростными и объемными потоками крови в этой части аорты и диастолическим наполнением КА [11, 12].

В литературе описаны следующие причины эмбологенных ИМ: ФП, кардиомиопатии, аневризма левого желудочка, ятрогенные факторы: повреждение тромба во время чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), ИЭ, тромбоемболия из протезированного клапана, фибромиксома аортального клапана, миксома ЛП, парадоксальная эмболия через открытое овальное окно, большой дефект межпредсердной перегородки и коронарную артериовенозную фистулу, гиперкоагуляционные состояния [9–13].

Одним из ранних и наиболее крупных исследований, посвященных этой теме, является работа [12] 1978г, основанная на данных аутопсии. По ее результатам, КЭ была выявлена у 55 из 419 пациентов с ИМ, т.е. в 13% случаев. В 40% случаев источником КЭ являлась клапанная патология: протезированные клапаны у 8 пациентов, ревматические пороки у 4, сифилитические у 4, ИЭ у 3, небактериальный тромботический эндокардит у 3, в 29% случаев имели место кардиомиопатии, в 24% — ФП, в 4% случаев КЭ была связана с ЧКВ.

Самым крупным клиническим исследованием, посвященным эмбологенным ИМ, является японское исследование SUIITA (название по японскому городу Suita), 2015г, [13], в которое были включены 1776 пациентов с ИМ в период 2001–2013гг. По его результатам частота эмбологенных ИМ составила 2,9% (n=52). КЭ была вероятной в 20 случаях и определенной — в 32. Наиболее частой причиной эмбологенных ИМ являлась ФП — в 73% случаев. Чаще (у 66% пациентов) имела место постоянная форма ФП, реже (у 34%) — пароксизмальная. Среди других, более редких, причин эмбологенных ИМ описаны клапанная патология (митральный и аорталь-

ный стеноз, протезированные клапаны сердца), парадоксальная эмболия через дефект межпредсердной перегородки вследствие венозных тромбозов (4%), опухоли (10%), вегетации при ИЭ (4%), дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия; у всех пациентов с кардиомиопатией имела место ФП [13].

В исследовании 2016г с участием 1432 пациентов с ИМ, в 2,02% случаев (n=29) был зарегистрирован эмбологенный ИМ, в 72,4% — на фоне ФП [14]. Причем, как и в исследовании SUIITA, КЭ у пациентов с ФП всегда происходила либо в отсутствие антикоагулянтной терапии, либо на недолжном контроле международного нормализованного отношения (МНО) при приеме варфарина. В исследовании SUIITA только 39% пациентов с ФП-ассоциированным эмбологенным ИМ принимали до госпитализации антикоагулянты (АК) (варфарин), а среднее значение МНО у них составляло 1,42 [13]. В работе 2016г 43% пациентов с ФП и КЭ получали варфарин, МНО было <2 в 88% случаев [14].

Согласно российскому одноцентровому исследованию 2016г, частота эмбологенных ИМ составила 0,8% от общего числа ИМ (n=6). В 5 из этих 6 случаев имела место ФП-ассоциированная КЭ [10].

Согласно исследованию 2018г, в котором участвовало 1232 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST), у 52 (4,3%) пациентов имел место эмбологенный ИМ. Причем, наиболее частой причиной КЭ, как и в вышеупомянутых исследованиях, являлась ФП (28,3%). Среди более редких были названы ранее причины КЭ, а также аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром (7,7% случаев) [15].

Таким образом, крупных исследований, посвященных эмбологенным ИМ, крайне мало. В основном встречаются немногочисленные описания отдельных клинических случаев, либо одноцентровые исследования с небольшим количеством пациентов. При анализе литературных источников обращает на себя внимание тот факт, что с течением времени имеет место смена основных причин, приводящих к эмбологенным ИМ. Если в XIX–XX веках на первом месте были ИЭ и клапанная патология, то в настоящее время наиболее частой причиной КЭ является ФП [16].

Особенности течения эмбологенного ИМ

Несмотря на то, что в большинстве исследований чаще всего представлены ФП-ассоциированные эмбологенные ИМ, существуют и другие причины КЭ, что делает эту когорту пациентов неоднородной. Вероятно, в большей степени этим объясняется тот факт, что исходные характеристики пациентов с эмбологенными ИМ в различных исследованиях отличаются. Однако выявить определенные закономерности не представляется возможным.

В большинстве исследований эмбологенные ИМ наблюдались чаще у мужчин (56,7–65% случаев) [12, 13, 15, 17]. По данным [14] 2016г, среди лиц с КЭ мужчин было 45%.

Средний возраст лиц, перенесших эмбологенный ИМ, значимо не отличался от такового при ИМ 1 типа в исследовании SUITA, а также по данным исследования 2018г [13, 15]. Медиана составила 60 лет для лиц с ИМ 1 типа и 58 лет для пациентов с эмбологенным ИМ ($p=0,309$) [15]. В более ранних исследованиях имеет место большая вариабельность по возрасту в группе пациентов с эмбологенными ИМ. По результатам работы 1978г, возраст лиц с КЭ составлял 19–88 лет [12]. В американском обзоре с анализом 216 описанных ранее в литературе случаев эмбологенного ИМ, прослеживается та же тенденция: средний возраст лиц с эмбологенными ИМ составил $52,5 \pm 18,9$ лет, причем 45% пациентов были <50 лет [17]. С одной стороны, это можно объяснить тем, что в ранних исследованиях основной причиной КЭ был ИЭ, чаще встречающийся у молодых пациентов, с другой стороны — такая тенденция заставляет задуматься о том, что на долю КЭ может приходиться значимая часть ИМ у молодых лиц, у которых атеросклеротические изменения КА еще не выражены и редки.

По результатам исследования SUITA, среди пациентов с эмбологенными ИМ, по сравнению с ИМ 1 типа, меньше курильщиков ($p=0,005$), реже встречается гипертоническая болезнь ($p=0,007$), сахарный диабет ($p<0,001$), дислипидемия ($p=0,001$), факторы риска ишемической болезни сердца в целом — $1,5 \pm 1,0$ vs $2,6 \pm 1,2$ ($p<0,001$) [13]. Однако в исследовании 2018г, включавшем только ИМ $\uparrow$ ST, распространенность факторов риска ишемической болезни сердца достоверно не отличалась, за исключением курения — реже у пациентов с КЭ ($p=0,03$) и индекса массы тела — ниже у пациентов с КЭ ($p<0,001$) [15]. У пациентов с эмбологенным ИМ коморбидность была выше за счет заболеваний, послуживших причиной КЭ [13, 15].

В исследовании SUITA 76,7% с ФП-ассоциированным эмбологенным ИМ имели риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) ≥ 2 [13].

Клиническая картина эмбологенного ИМ неспецифична [10]. По данным американского обзора, упомянутого выше, самым частым клиническим проявлением является боль в грудной клетке (63% случаев). К более редким симптомам относятся одышка (19%), лихорадка (7%), общая слабость (4%), потеря сознания (2%), эпигастральная боль (1%). Нередко эти жалобы являются признаком заболевания, которое послужило причиной КЭ — ФП или ИЭ, и могут маскировать клиниче-

скую картину эмбологенного ИМ, затрудняя его своевременную верификацию [17].

Эмбологенные ИМ, по сравнению с ИМ 1 типа, реже представлены ИМ $\uparrow$ ST — 65% vs 80% ($p=0,023$) [13]. По результатам всех исследований КЭ чаще встречается в бассейне левой КА и ее ветвей [12, 13, 15, 17, 18], ввиду особенностей отхождения последней от аорты [18]. В большинстве исследований инфаркт-связанной КА является передняя межжелудочковая ветвь (49,1–52% случаев) [12, 15, 17]. По данным разных исследований, эмбологенные ИМ чаще ассоциированы с дистальным поражением коронарного русла: в 83% случаев [12], в 62,2% [15], в 4 из 6 случаев [10]. Только в исследовании SUITA КЭ была дистальной у 19% пациентов [13]. В 15–17,2% случаев имеет место многососудистая КЭ [12–14]. Часто встречается сопутствующая системная эмболия — в 23% случаев, причем в 67% из них имеет место инсульт [13].

Больные с эмбологенными ИМ достоверно не различаются по уровню тропонина [15], фракции выброса [13, 15], частоте кардиогенного шока, остановке сердца в острый период [15], по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа.

Следует отметить, что оценка особенностей течения, прогноза эмбологенного ИМ в зависимости от причин, вызвавших его, в т.ч. отдельно в группе ФП-ассоциированных эмбологенных ИМ, не выполнялась.

Диагностика

Верификация диагноза эмбологенного ИМ сопряжена с определенными трудностями, включая нетипичную клиническую картину, необходимость исключения атеросклеротического поражения КА, выявления источника КЭ, от которого будет зависеть дальнейшая тактика лечения.

В исследовании 1978г ИМ рассматривался как эмбологенный, если по данным аутопсии источник был явным, а в окклюзированной артерии интима была нормальной [12].

С целью упрощения постановки диагноза КЭ авторы исследования SUITA сформулировали четкие критерии, которые в дальнейшем были использованы [10, 13, 15]. К большим критериям КЭ относятся: ангиографически доказанная КЭ без атеросклеротического компонента, одновременная эмболия нескольких КА, сопутствующие системные эмболии без тромбированной аневризмы левого желудочка. Малыми критериями КЭ являются: отсутствие стенозов КА >25%, за исключением инфаркт-ответственной КА, подтвержденный источник КЭ по результатам чреспищеводной или трансторакальной эхокардиографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, наличие факторов риска эмболии — ФП, протезированного клапана, ИЭ и др. Вероятной КЭ является при сочета-

нии 1 большого критерия и 1 малого или наличии 2 малых критериев, доказанной — при сочетании 2 больших критериев, 1 большого критерия и 2 малых, 3 малых критериев. Диагноз эмбологенного ИМ исключается при наличии подтвержденного коронарного атеросклероза — стенозов КА >25%, реваскуляризации миокарда в анамнезе, эктазиях КА, нестабильности бляшки в инфаркт-ответственной КА, выявленной с помощью методов внутрисосудистой визуализации [13].

Типичными ангиографическими признаками КЭ являются округлые, нередко множественные дефекты заполнения с признаками обтекания контуров тромба, тромбы-наездники [13].

Ряд авторов подчеркивают необходимость использования оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования для подтверждения эмбологенного генеза ИМ [9, 19]. Гистологическое исследование тромботических масс, полученных при тромбоаспирации, может быть необходимым для установления источника эмболизации [13, 20]. В частности, тромботические массы из ЛП, свидетельствующие о ФП-ассоциированном эмбологенном ИМ, содержат фибрин, тромбоциты, эритроциты [19].

Особенности ЧКВ

Эмбологенные ИМ, как и ИМ 1 типа, в большинстве случаев требуют проведения экстренной коронарографии [10, 18]. Однако к настоящему моменту единых рекомендаций по тактике реваскуляризации нет.

Имеется информация об эффективном использовании при КЭ стандартного экстренного ЧКВ [16]. Недостатками этого способа реваскуляризации при эмбологенных ИМ являются невозможность использования этих методов в артериях малого диаметра, а также высокий риск фрагментации эмбола и его миграции, с чем связано более частое развитие феномена “no-reflow” [15]. Поэтому, по мнению других авторов, ввиду отсутствия выраженного атеросклероза КА, стентирование у пациентов с эмбологенными ИМ представляется нецелесообразным [10, 13-15] и используется, только когда тромбоаспирация не привела к реканализации КА [15]. Имплантация стента требует назначения многокомпонентной антитромботической терапии, что дополнительно и часто необоснованно повышает риск кровотечения у таких пациентов [14, 18]. В исследовании 2018г только у 17% пациентов с КЭ было проведено стентирование [15].

Применение тромбоаспирации при ИМ также вызывает споры [20]. По результатам исследования TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) с участием 1071 пациента с ИМ[↑]ST применение этой тактики снижало 1-летнюю кардиальную

смертность по сравнению с ангиопластикой и стентированием [21]. По результатам других крупных рандомизированных исследований TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction) (n=7244) и TOTAL (Trial of Routine Aspiration Thrombectomy with PCI versus PCI Alone in Patients with STEMI) (n=10732), тромбоаспирация преимуществ не имела [22, 23], а, согласно данным TOTAL, повышала риск инсульта [23]. С другой стороны, по результатам метаанализа, включавшего результаты TAPAS, TASTE и TOTAL, в подгруппе пациентов с высокой тромботической нагрузкой тромбоаспирация была ассоциирована с уменьшением кардиальной смертности по сравнению с ангиопластикой и стентированием — 2,5% vs 3,1%; отношение рисков (ОР) 0,80 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,65 до 0,98 (p=0,03). Связь тромбоаспирации с увеличением риска инсульта оставалась — 0,9% vs 0,5%; ОР 1,56 при 95% ДИ от 1,02 до 2,42 (p=0,04) [24]. В связи с этим, согласно Европейским рекомендациям 2018г, рутинная аспирация при ИМ[↑]ST не рекомендуется [25]. Однако следует отметить, что эти рекомендации относятся к ИМ в целом, группа эмбологенных ИМ отдельно в них не рассматривалась, что не позволяет в полной мере руководствоваться документом при КЭ.

Большинство исследователей считают, что при эмбологенных ИМ именно тромбоаспирация представляется наиболее эффективной и разумной тактикой [10, 13-16]. В исследовании SUITA 58% пациентов выполнена ЧКВ, из них в 97% случаев — тромбоаспирация [13]. Согласно работе 2017г в 4 из 5 случаев КЭ выполнена тромбоаспирация [18], в исследовании 2016г — в 59% случаев [14]. Однако тромбэкстракция не всегда возможна в связи с малым диаметром инфаркт-связанной КА и ее дистальным поражением, крупным плотным тромбоэмболом [10, 16]. В настоящее время разработано несколько новых методик тромбэкстракции: использование стент-риверов, дистальная защита баллоном, аспирация катетерами с большим диаметром просвета, которые позволяют повысить ее эффективность и безопасность [16].

При малом диаметре инфаркт-связанной КА и невозможности выполнения тромбоаспирации может рассматриваться применение тромболизиса, в т.ч. интракоронарного [10, 15, 16], однако этот метод не всегда эффективен. В исследовании 2016г из 4 случаев применения тромболизиса при ФП-ассоциированном эмбологенном ИМ только 1 был успешным. Возможно, это связано с тем, что тромбоэмболические массы были достаточно организованными ввиду давности их формирования в ЛП [10].

Некоторые авторы использовали блокаторы гликопротеиновых P_{2b}/P_{3a} рецепторов тромбоцитов в ходе ЧКВ, однако необходимы дальнейшие

исследования для оценки целесообразности метода при КЭ [15, 16].

Таким образом, достаточно много вопросов, связанных с ЧКВ при эмболеных ИМ, остаются нерешенными. Для определения оптимальной тактики лечения необходимы дальнейшие исследования.

Антитромботическая терапия при эмболеных ИМ

Лекарственная терапия при эмболеных ИМ зависит от причин, вызвавших его, и должна быть подобрана индивидуально. В большинстве случаев АК являются основой терапии при эмболеных ИМ [9, 11]. При коррекции риска тромбоза АК назначаются на 3 мес. с дальнейшей отменой [20]. Пациентам с некорректируемыми факторами риска тромбоэмболических осложнений необходим постоянный прием АК [2, 3, 7, 9-11, 13, 15-18, 20]. К подобным факторам относится ФП.

Вопрос объема антитромботической терапии при данном типе ИМ остается открытым. Некоторые специалисты считают, что необходим прием варфарина с одним дезагрегантом, другие — что достаточно только варфарина [10, 11, 18].

В случае стентирования КА при ФП-ассоциированном эмболенном ИМ показано назначение тройной или двойной антитромботической терапии, включающей аспирин и/или клопидогрел и АК в течение 1-6 мес. в зависимости от риска кровотечений и ишемических событий, с переходом на АК и клопидогрел или аспирин до 12 мес. [10, 20, 25].

Вопрос о характере антитромботической терапии у пациентов с ФП через 1 год после перенесенного ИМ, в т.ч. связанного с КЭ, до конца не решен. Согласно последним европейским рекомендациям, через 1 год после ИМ при стабильном течении заболевания пациентам с ФП показаны только АК: варфарин или прямые оральные АК (ПОАК), однако класс такой рекомендации — IIa B [25]. Следует отметить, что при эмболеных ИМ ПОАК не исследовались. Существуют лишь отдельные описания клинических случаев ФП-ассоциированных ИМ и мнения авторов о том, что они могут быть применимы при данной патологии [11, 19].

Имплантация окклюдеров ушка ЛП у пациентов с КЭ на данный момент не изучена, но может быть рассмотрена при наличии противопоказаний для приема АК, особенно в группе ФП-ассоциированных ИМ [11, 19].

Таким образом, крупных исследований и рекомендаций, посвященных антитромботической терапии и ее влиянию на прогноз при эмболеных ИМ, нет. По результатам самых последних данных, АК у пациентов с ФП и ИМ в большинстве стран назначаются редко [26, 27] или не в должных дозах

[13, 14]. Такая ситуация требует особого внимания кардиологов, т.к. АК — основа не только лечения [20], но и профилактики эмболеных ИМ, особенно ФП-ассоциированных [3, 13, 14].

Прогноз

Госпитальная смертность при эмболеных ИМ, по данным разных исследований, различна. В исследовании 2016г госпитальная общая смертность при эмболеных ИМ была выше, чем при ИМ 1 типа — 17% vs 4% ($p<0,05$). Это связано, во-первых, с тем, что при КЭ часто встречаются сопутствующие системные эмболии [13, 14]. На госпитальном этапе у 14% пациентов с КЭ были зарегистрированы эмболеные цереброваскулярные события по сравнению с 0,2% при ИМ 1 типа ($p<0,05$) [14]. Во-вторых, тромботические массы ввиду давности своего формирования могут быть организованными и плохо поддающимися терапии АК, тромболитиками, что особенно значимо при поражении артерий малого диаметра, когда недоступны методы ЧКВ [14]. В-третьих, нередко встречается многососудистая КЭ, а, следовательно, более обширные ИМ [14].

В исследовании SUITA общая 30-суточная смертность при эмболенном ИМ не отличалась от таковой при ИМ 1 типа. Однако 30-суточная смертность от сердечно-сосудистых причин была выше при ИМ 1 типа — 3% vs 0% ($p<0,001$), а от внесердечных при эмболеных ИМ — 6% vs 0,2% ($p<0,001$). Это объясняется большей распространенностью сопутствующих заболеваний, в т.ч. онкологических, среди больных с КЭ [13].

Противоречива информация о повторных тромбоэмболических эпизодах. В исследовании SUITA они случались у 10,4% пациентов с КЭ: повторный эмболенный ИМ (4,2%) и инсульт (6,3%) [13]. Согласно работе 2018г, повторные эмболии зарегистрированы не были, вероятно на фоне адекватного лечения — назначения варфарина с контролем МНО, своевременного хирургического лечения при ИЭ и внутрисердечных опухолях [15].

Отдаленный прогноз при эмболеных ИМ был значимо хуже во всех исследованиях [13-15]. Отдельно отдаленная кардиальная смертность оценивалась только в исследовании SUITA. По его результатам, 5-летняя смертность у больных с КЭ была значительно выше, чем у пациентов без КЭ. Причем общая смертность при эмболенном ИМ составила 28% vs 7,6% у пациентов с ИМ 1 типа ($p<0,001$); кардиальная — 17,5% vs 3,4%, соответственно ($p<0,001$) [13]. По результатам работы 2016г, 5-летняя общая смертность была также выше у пациентов с КЭ — 21% vs 6% у пациентов без КЭ ($p<0,05$) [14]. В ходе более чем 3,5 лет наблюдения эмболеные ИМ были ассоциированы с повышением общей смертности — ОР 4,87 при 95% ДИ от 2,52

до 9,39 ($p < 0,0001$) и в исследовании 2018г, причем в 36% случаев причиной смерти стали онкологические заболевания и ИЭ [15].

Таким образом, доказано, что эмбологенные ИМ имеют худший отдаленный прогноз. Причиной этого может быть как наличие сопутствующей патологии, часто являющейся исходной причиной КЭ, так и сама КЭ, вероятнее всего в связи с ее рецидивирующим характером. В любом случае эмбологенные ИМ представляют собой группу особого риска и требуют дальнейшего изучения.

Собственные результаты

По результатам работы кардиологического отделения для лечения больных ИМ СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период 2013-январь — 2019гг было верифицировано 11 случаев эмбологенного ИМ, что составило 0,72% от всех больных с ИМ и 4,06% от числа пациентов с ИМ и ФП. Согласно критериям SUIТА, диагноз был вероятным в 7 случаях, доказанным в 4. Среди пациентов с эмбологенным ИМ преобладали мужчины — 8 человек, женщины — 3. Средний возраст составил $64 \pm 11,9$ года. Только у 5 из пациентов была выявлена дислипидемия. Сахарным диабетом не страдал ни один из них. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 10 из 11 пациентов с КЭ.

В большинстве случаев ($n=7$) эмбологенные ИМ были ФП-ассоциированными. Пароксизмальная форма ФП зарегистрирована в 4 случаях, в 3 — постоянная. КЭ происходила чаще у пациентов с предсуществующей ФП ($n=6$), реже — при впервые зарегистрированной ФП ($n=1$), и всегда — в отсутствие АК или при недолжном контроле МНО на фоне варфарина. Один пациент перенес эмбологенный ИМ в связи с дилатационной кардиомиопатией. У него наблюдался выраженный эффект спонтанного контрастирования в полостях сердца по эхопоказателям. У 3 пациентов причина КЭ на момент госпитализации достоверно установлена не была. Однако всех пациентов беспокоили частые эпизоды неритмичного сердцебиения, что позволяет предпо-

ложить ФП как основную причину, и требует дальнейшего многосуточного мониторингирования электрокардиограммы для ее верификации.

Коронарография была выполнена 10 пациентам. У 4 пациентов КЭ была выявлена в огибающей КА, у 2 — в передней межжелудочковой КА, у 1 — в правой КА. В 3 случаях имело место дистальное поражение коронарного русла. У 3 больных изменения в КА отсутствовали.

У 8 пациентов по данным эхокардиографии имели место локальные нарушения сократимости. 3 пациента перенесли непроникающий ИМ. В 7 случаях необходимости в реваскуляризации не было. Тромбоаспирация и ангиопластика выполнена 2 пациентам, тромбоаспирация и стентирование — 1, ангиопластика и стентирование — 1. Всем пациентам с ФП-ассоциированным эмбологенным ИМ была назначена тройная или двойная антитромботическая терапия. В составе многокомпонентной антитромботической терапии всегда использовались ПОАК.

Заключение

Таким образом, согласно литературе и результатам собственных наблюдений, эмбологенные ИМ встречаются в реальной клинической практике и, вероятно, чаще, чем диагностируются. Наиболее распространенными среди них являются ФП-ассоциированные. Они возникают всегда в отсутствие должной антикоагулянтной терапии. Эмбологенные ИМ имеют худший отдаленный прогноз, чем ИМ 1 типа. Однако, несмотря на то что эта когорта больных представляет собой группу повышенного риска, в настоящее время нет крупных рандомизированных исследований, посвященных особенностям антитромботической терапии, тактике реваскуляризации миокарда при этом типе ИМ. Очевидно, что эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. 2012 Guideline on diagnostic and management of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2013;(4),S3:5-100. (In Russ.) Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. 2012 Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013;(4), приложение 3:5-100. doi:10.15829/1560-4071-2013-4s3-5-100.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines on management of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(7):7-86. (In Russ.) Kirchhof P., Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
3. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA Intern Med. 2013;174(1):107-14. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11912.
4. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J. 2009;30:1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn579.
5. Patricia J, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction. A community study. Circulation. 2011;123:2094-100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
6. Consuegra-Sanchez L, Melgarejo-Moreno A, Gálceras-Tomas J, et al. Short- and long-term prognosis of previous and new-onset atrial fibrillation in ST-segment elevation acute myocardial infarction. Rev Esp Cardiol. 2015;68(1):31-8. doi:10.1016/j.rec.2014.03.017.

7. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Does Myocardial Infarction Beget Atrial Fibrillation and Atrial Fibrillation Beget Myocardial Infarction? *Circulation*. 2015;131:1824-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016595.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Expert consensus document. *Eur Heart J*. 2018;0:1-33. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
9. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015;36:475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
10. Frolov AA, Sharabrin EG, Savenkov AG, et al. Embologenic myocardial infarction: the view of endovascular surgeon. *Cardiology: news, opinions, training*. 2016;2:54-8. (In Russ.) Фролов А.А., Шарабрин Е.Г., Савенков А.Г. и др. Эмбологенный инфаркт миокарда: взгляд эндоваскулярного хирурга. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;2:54-8.
11. Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV, et al. Embolic myocardial infarction as a consequence of atrial fibrillation. A prevailing disease of the future. *Circulation*. 2015;132:223-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017534.
12. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. A clinicopathologic study of 55 patients. *Ann Intern Med*. 1978;88(2):155-61. doi:10.7326/0003-4819-88-2-155.
13. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation*. 2015;132:241-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
14. Huang AL, Murphy JC, Shaw E, et al. Routine aspiration thrombectomy improves the diagnosis and management of embolic myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:642-7. doi:10.1002/ccd.26047.
15. Popovic B, Agrinier N, Bouchahda N, et al. Coronary embolism among ST-segment-elevation myocardial infarction patients mechanisms and management. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:1-8. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005587.
16. Manchurov VN, Anisimov KV, Oskanov MB, et al. Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism. *Kardiologiya*. 2018;58(2):83-90. (In Russ.) Манчуров В.Н., Анисимов К.В., Осканов М.Б. и др. Инфаркт миокарда эмболической природы. *Кардиология*. 2018; 58(2):83-90. doi:10.18087/cardio.2018.2.10090.
17. Vendittelli PS, Botros B, Rosman HS, et al. Coronary artery embolism: two case reports and a review of the literature. *Am J Med Sci*. 2019;357(4):333-7. doi:10.1016/j.amjms.2018.11.003.
18. Jiao ZY, Zhang DP, Xia K, et al. Clinical analysis of acute myocardial infarction caused by coronary embolism. *J Thorac Dis*. 2017;9(9):2898-903. doi:10.21037/jtd.2017.07.92.
19. Nuqali A, Shafiq Q, Syed MM, et al. A suspected case of acute embolic myocardial infarction following direct-current cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Case Rep*. 2018;19:1306-10. doi:10.12659/AJCR.911469.
20. Shilova AS, Gilyarova EM, Andreev DA, et al. Embolic myocardial infarction. Experience in diagnosis and management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):361-9. (In Russ). Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А. и др. Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(3):361-9. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-361-369.
21. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915-20. doi:10.1016/S0140-6736(08)60833-8.
22. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-97. doi:10.1056/NEJMoa1308789.
23. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1389-98. doi:10.1056/NEJMoa1415098.
24. Jolly SS, James S, Džavík V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: thrombectomy trialists collaboration. *Circulation*. 2017;135:143-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371.
25. Neumann FG, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
26. Maagh P, Butz T, Wickenbrock I, et al. New-onset versus chronic atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in short- and long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:167-75. doi:10.1007/s00392-010-0227-6.
27. Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102:926-33. doi:10.1136/heartjnl-2015-308678.

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Проанализированы результаты проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, посвященных ассоциациям обструктивного апноэ сна (ОАС) с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В настоящее время достигнуто понимание широкой распространенности нарушений дыхания во сне среди общей популяции экономически развитых стран, показан рост числа заболевших ОАС при динамическом наблюдении. Взаимосвязь между ОАС и ССЗ нашла широкое подтверждение в больших когортных исследованиях. В первой части обзора рассматривается связь артериальной гипертензии (АГ) и различных форм сердечных аритмий: фибрилляции предсердий (ФП), брадикардий, желудочковой экстрасистолии, в т.ч. внезапной смерти во сне, с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Эти группы сердечно-сосудистых нозологий в настоящее время демонстрируют наиболее доказанную взаимосвязь с апноэ сна. Помимо одномоментных исследований, свидетельствующих о широкой распространенности ОАС у пациентов с АГ и ФП, часть наблюдательных исследований говорит о росте числа пациентов с АГ и с пароксизмальной формой ФП, имевших нелеченое апноэ сна. Отдельно

анализируются современные тенденции выделения фенотипически разных форм ОАС (в частности, REM-зависимое апноэ сна при АГ) из имеющихся баз данных, как определение наиболее неблагоприятных факторов, влияющих на кардиоваскулярную систему.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, артериальная гипертензия, брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, REM-зависимое апноэ сна.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2019

Рецензия получена 09/02-2020

Принята к публикации 23/02-2020



Для цитирования: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2405. doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.

The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1

Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The results of prospective studies, meta-analyses and systematic reviews on the associations of obstructive sleep apnea (OSA) with various cardiovascular diseases (CVD) were analyzed. Currently, the mechanisms related to high prevalence of breathing-related sleep disorders among population of economically developed countries are clear, and an increase in the number of OSA patients has been shown. The relationship between OSA and CVD has been widely confirmed in large cohort studies. The first review part discusses the relationship of hypertension (HTN) and various heart arrhythmias (atrial fibrillation (AF), bradyarrhythmias, premature ventricular contraction, sudden death during sleep) with breathing-related sleep disorders. These groups of cardiovascular disorders currently show the most proven relationship with sleep apnea. In addition to cross-sectional studies indicating the high prevalence of OSA in patients with HTN and AF, some observational studies indicate an increase in the number of patients with HTN and paroxysmal AF with history of untreated sleep apnea. An analysis of the current issues of OSA phenotypes (in particular, REM-related OSA in hypertensive patients) as the most unfavorable cardiovascular factors is carried out.

Key words: obstructive sleep apnea, hypertension, bradyarrhythmias, atrial fibrillation, premature ventricular contraction, REM-related obstructive sleep apnea.

Relationships and Activities: none.

Agaltsov M. V.* ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: agaltsov@rambler.ru

Received: 17/12-2019

Revision Received: 09/02-2020

Accepted: 23/02-2020

For citation: Agaltsov M. V., Drapkina O. M. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2405. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: agaltsov@rambler.ru

Тел.: +7 (903) 123-06-57

[Агальцов М. В.* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — апноэ сна, ДИ — доверительный интервал, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия/экстрасистолы, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИД — индекс десатураций, ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз, Wisconsin Sleep Cohort — Висконсинское исследование, CPAP-терапия — терапия постоянным положительным давлением во время сна, произошло от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure).

Введение

Обструктивное апноэ во сне (ОАС) является наиболее распространенным расстройством дыхания во сне и характеризуется регулярно повторяющимся частичным или полным перекрытием верхних дыхательных путей во сне, что приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока при сохранном дыхательном усилии, развитию гипоксии и/или реакции возбуждения — электроэнцефалографической активации со стороны коры головного мозга [1]. Диагноз ставится после проведения стандартного исследования сна — полисомнографии с синхронной записью различных физиологических показателей во сне. В настоящее время все чаще используется респираторный или кардиореспираторный мониторинг сна — упрощенный метод диагностики, который гораздо легче реализуем по сравнению с полисомнографией и требует регистрации меньшего количества показателей. Наличие и степень тяжести заболевания определяется по значению индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) — всех зарегистрированных дыхательных событий за час сна. Диагноз ОАС становится правомочным при регистрации ≥ 5 респираторных событий за час сна.

За последние годы в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях были получены доказательства не только широкой распространенности ОАС в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами. Наиболее широко цитируемое исследование Wisconsin Sleep Cohort (Висконсинская когорта/исследование) показало 10-процентную распространенность умеренной и тяжелой форм болезни (когда ИАГ > 15 событий/ч) среди лиц 30–70 лет: 13% среди мужчин и 6% среди женщин, 95% доверительный интервал (ДИ) 8–11% [2]. При динамическом наблюдении за этой группой в течение 20 лет авторы выявили увеличение распространенности ОАС до 55% в зависимости от возраста и пола обследуемых лиц [2–4].

В недавно проведенных эпидемиологических исследованиях обнаружена еще более высокая распространенность ОАС умеренной и тяжелой степени: до 50% у мужчин и до 23% у женщин в популяции Швейцарии [5], хотя такую высокую заболеваемость можно частично объяснить большей чувствительностью использованных методов регистрации и методологии оценки полученных данных [5, 6]. Таким образом, ОАС в настоящее время является одним из самых часто встречающихся заболеваний в мире и, вполне вероятно, что распространенность этой патологии в дальнейшем будет только расти.

Взаимосвязь ОАС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стала понятна еще в 70–80-х годах прошлого века [7, 8]. В одном из первых наблюдательных исследований сообщалось о связи между храпом, используемым в качестве маркера нарушений дыхания во сне, и ССЗ [9]. Проведенные с тех пор многочисленные широкомасштабные эпидемиологические исследования неоднократно подтвердили связь между ОАС и различными формами ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [10–13].

В этом обзоре будут рассмотрены основные исследования, проведенные к настоящему времени и демонстрирующие связь апноэ сна (АС) с основными нозологическими формами ССЗ — артериальной гипертензией (АГ), сердечной аритмией, цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и с сердечно-сосудистой смертностью. Также будут рассмотрены различные фенотипические варианты АС, влияющие на развитие ССЗ.

Артериальная гипертензия

АГ, которая сама по себе является ССЗ, в то же время выступает в качестве одного из самых важных факторов риска (ФР) развития других форм ССЗ. ОАС и АГ часто сочетаются: распространенность ОАС среди пациентов с АГ варьирует между 20% и 40%, увеличиваясь до 70–80% у лиц с резистивной к лечению АГ [14–16].

Ассоциация между АС и АГ широко изучалась как в общей, так и в клинических популяциях в попытке показать, что наличие этих двух состояний может иметь двустороннюю взаимосвязь [17–18].

В большинстве перекрестных исследований было показано, что риск развития АГ возрастает с увеличением степени тяжести ОАС. Два первых когортных исследования, базировавшихся на обычной популяции для изучения взаимосвязи между АГ и ОАС, были Висконсинское исследование [19] и исследование здоровья сердца во сне (Sleep heart health study) [20]. Висконсинское исследование показало линейную зависимость между АГ и тяжестью ОАС в когорте 1060 мужчин и женщин в возрасте 30–60 лет после коррекции на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ). Риск развития АГ повышается на 4% при увеличении значения ИАГ на одно событие за час.

Исследование здоровья сердца во сне изучало когорту людей более старшего возраста — > 40 лет. Одномоментное наблюдение за 6132 людьми, которым провели амбулаторное исследование сна, пока-

зало повышенный риск развития АГ при сравнении групп с тяжелым АС и без апноэ — отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ, 1,03-1,83, после корректировки на ИМТ и демографические характеристики [20]. Важно отметить, что в этой когорте в возрасте >60 лет никакой существенной связи между АГ и ОАС любой степени тяжести не наблюдалось [21]. Аналогичные выводы впоследствии были получены в исследовании Bixler EO, et al. [22]. Хотя в группе из 1741 взрослых ОШ развития АГ с нарастанием степени тяжести ОАС увеличивалось, сила этой ассоциации у более возрастных больных уменьшалась.

Для объяснения отсутствия ассоциации между АГ и ОАС у пожилых людей было предложено несколько гипотез. Согласно одной из них, ослабление ассоциации могло бы быть отнесено к смещению выборки с учетом срезового характера исследования, но возможно также, что у пожилых пациентов наблюдается различные фенотипические проявления АС (например, более высокая доля смешанного и центрального апноэ) [23] или сопутствующие заболевания, которые влияют на эти взаимосвязи [21].

Канадское популяционное перекрестное исследование, включавшее 2677 взрослых в возрасте 20-85 лет, также продемонстрировало линейную связь между АГ и степенью тяжести АС после поправки на возраст, ИМТ и пол. Модели логистической регрессии показали, что увеличение ИАС на 10 эпизодов в час повышает риск АГ на 11% (β коэффициент — 0,01) [24]. В этой группе было проанализировано соотношение связей между десатурацией кислорода при АС и АГ. Исследователи показали, что, если минимальное значение десатурации уменьшалось на 10%, риск развития АГ возрастал на 13% (β коэффициент — 0,013).

В многоцентровом перекрестном исследовании 8533 пациентов ESADA (European Sleep Apnea Database) проведено сравнение прогностической ценности ИАС с индексом десатурации (ИД) для пациентов с АГ. Авторы показали, что ИД в отличие от ИАГ оказался значимым предиктором АГ: ОШ для ИД — 2,01 (95% ДИ, 1,61-2,51); ОШ для ИАГ — 0,92 (95% ДИ, 0,74-1,15) [25].

Связь ОАС с ухудшением течения АГ в наблюдательных исследованиях

В Висконсинском исследовании наблюдали за 709 участниками в течение 4 лет после первого визита. После поправки на присутствующие ФР, такие как уже имеющаяся АГ, возраст, пол, курение и употребление алкоголя, оказалось, что с увеличением тяжести ОАС риск развития АГ повышался: ОШ — 1,42 (95% ДИ, 1,13-1,78) при отсутствии АС, 2,03 (95% ДИ, 1,29-3,17) для мягкой формы и 2,89 (95% ДИ, 1,46-5,64) для апноэ средней и тяжелой формы по сравнению с исходным состоянием дыхания во сне при первом наблюдении [10]. В другом

исследовании, проведенном в Испании, участвовали 1180 пациентов, которые были нормотензивными на визите включения [26]. Наблюдение проводилось в течение 7 лет. В дальнейшем часть пациентов с АС проходили лечение ОАС, получая терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP-терапию) — понятие произошло от CPAP (Constant Positive Airway Pressure). После корректировки на базовую степень тяжести ОАС, возраст, пол, уровни АД и ИМТ, у пациентов с не леченным АС риск развития АГ был более высоким по сравнению с контрольной группой без АС и группой, в которой была подобрана адекватная CPAP-терапия.

В то же время 5-летнее наблюдение за 2470 пациентами из когорты Sleep Heart Health Study, которые исходно были нормотензивными, не показало увеличения риска развития АГ после корректировки на ИМТ [27]. Точно также другое испанское когортное исследование Vitoria Sleep из 1180 пациентов в возрасте 30-70 лет, которые наблюдались в течение 7,5 лет, не обнаружило статистически значимых связей между ОАС и дебютом АГ с поправкой на возраст, ИМТ, окружность шеи, уровни физической подготовки и некоторые социальные привычки (курение и употребление алкоголя) [28].

В последнее время специалисты выделяют различные фенотипы ОАС. Предполагается, что изучение таких фенотипов позволит обнаружить более точные ассоциативные связи ОАС и ССЗ. Одним из таких фенотипов является ОАС, которое регистрируется во сне с быстрыми движениями глаз (REM-сон), REM-зависимое апноэ. При дополнительном анализе Висконсинской когорты было показано, что REM-зависимое апноэ связано с развитием АГ, а именно с нарушенным суточным профилем АД по типу недостаточного снижения АД в ночное время [29]. В группе из 414 пациентов, лица с ОАС тяжелых степеней во время REM-сна имели более высокий относительный риск развития систолического — 2,84 (95% ДИ, 1,10-7,29) и диастолического — 4,27 (95% ДИ, 1,20-15,13) нарушения суточного профиля АД. В другой когорте мужчин, которые имели REM-зависимое апноэ, также была показана связь этого состояния с имеющейся АГ [30].

На основании проанализированных результатов можно говорить о стойкой ассоциативной связи между АГ и ОАС, однако причинность этого процесса не всегда удается установить и проследить. Проспективные исследования изучения связи между ОАС и развитием АГ не всегда дают одинаковые результаты, кроме того отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, показывающие, что лечение ОАС снижает риск развития АГ или зависимость от антигипертензивной терапии у пациентов с ОАС, которые уже имеют АГ [31].

Таким образом, требуются дальнейшие наблюдательные исследования, предпочтительно с участием, которые на момент включения в исследование имели бы нормальные уровни АД и у них не было бы нарушений дыхания во сне. Это позволит изучить первичность причинно-следственных отношений обоих заболеваний.

Нарушения ритма сердца

Сердечные аритмии относительно часты у пациентов с ОАС — до 50% в специальных популяциях, при этом, как правило, присутствует, по крайней мере, один тип аритмии во время сна [32]. Такие исследования свидетельствуют о том, что АС преимущественно связано с фибрилляцией предсердий (ФП), различными типами брадиаритмий и эктопией из желудочков (желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), неустойчивыми желудочковыми ритмами) [33, 34].

Фибрилляция предсердий

ОАС может обеспечивать как хронический, так и острый “субстрат” для развития пароксизма ФП [35-37].

Асфиксия во сне вызывает большие отрицательные колебания внутригрудного давления, которые приводят к растяжению тонкостенного левого предсердия, и это острое растяжение нарушает нормальную электрическую проводимость по предсердиям. Повторяемость механических растяжений камер предсердий ведет к последующему их ремоделированию. Вагусная брадикардия и следующая за ней симпатическая активация в конце эпизода апноэ могут накладываться друг на друга и вызывать “вегетативную бурю”, которая может формировать электрофизиологические изменения и обеспечивать среду, способствующую аритмогенезу [38].

Распространенность ФП в исследовании Sleep Heart Health Study, в частности ночной предсердной ФП у участников с имеющимся апноэ, была в 5 раз выше, чем у участников без нарушений дыхания во сне [33]. В когортах пациентов с сочетанием сердечной недостаточности и ИБС среди тех, кто имел сопутствующую ОАС, распространенность ФП была еще более высокой [39, 40].

Рассматривается и обратная взаимосвязь: распространенность ОАС, оцененная по анкете “Берлинский опросник” или по исследованию сна [41], значительно выше среди пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой пациентов без ФП. Скорректированное ОШ для ассоциации ФП и ОАС было 2,19 (95% ДИ: 1,4-3,42, $p=0,0006$) при использовании анкетирования и еще выше для ассоциации ФП и ОАС — 3,04 (95% ДИ: 1,24-7,46, $p=0,02$), если диагноз ставился при помощи диагностического теста.

Влияние ОАС на дебют пароксизма ФП

Недавние метаанализы показали, что наличие апноэ увеличивает риск развития ФП с ОШ 1,70 (ДИ 95%: 1,53-1,89) [42, 43]. Проявилась в них и зависимость от степени тяжести ОАС: 1,52 (95% ДИ: 1,28-1,79), 1,88 (95% ДИ: 1,55-2,27) и 2,16 (95% ДИ: 1,78-2,62), соответственно для мягкой, средней и тяжелой форм ОАС. В ретроспективном когортном исследовании, включившем ~3,5 тыс. пациентов, у которых было верифицировано ОАС, независимые предикторы возникновения пароксизма ФП у субъектов <65 лет, такие, как возраст, мужской пол, ИМТ и диагноз ИБС, были менее тесно связаны с ФП, чем наличие ночной гипоксии (проявление АС), которая увеличивала риск возникновения данной аритмии в 3 раза [44]. Другие традиционные характеристики АС — ИАГ и индекс электроэнцефалографических активаций — не показали независимую ассоциацию с ФП, подчеркивая доминирующую роль интермиттирующей гипоксии в процессе возникновения этой аритмии. Метаанализ [45] показал, что риск рецидива ФП был увеличен на 25% даже после проведения катетерного лечения у тех пациентов, которые имели сочетанное, не леченное ОАС.

Брадиаритмии

Брадиаритмии являются достаточно распространенным нарушением ритма сердца, наблюдаются у 18% пациентов с тяжелой ОАС в отсутствие какого-либо диагностированного заболеваний сердца [46]. Это в 6 раз больше по сравнению с распространенностью брадиаритмий в популяции здоровых взрослых людей [47]. Синусовые паузы и предсердно-желудочковые узловых блокады были зарегистрированы у пациентов с ОАС любой степени тяжести. Однако эпидемиологические исследования показали, что чаще они встречаются у пациентов с диагностированным АС тяжелого течения (ИАГ ≥ 30 событий/ч) или среди пациентов с наиболее выраженной ночной гипоксемией [46]. В частности, атриовентрикулярные блокады были замечены преимущественно в REM-сне, когда вегетативная регуляция становится хаотичной: наряду с повышенным симпатическим тонусом также повышается парасимпатический тонус и нарушения дыхания более продолжительны с выраженным нарушением газообмена. Предполагается, что на характер десатураций в этой фазе сна влияет мышечная атония, характерная для REM-сна.

ЖЭ и ритмы

Исследование Sleep Heart Health Study, цитируемое ранее, показало, что различные желудочковые аритмии (желудочковая эктопия в режиме бигеминии, тригеминии или неустойчивой желудочковой тахикардии) были более распространены

ными у пациентов с нарушениями дыхания во сне по сравнению с пациентами без апноэ (25,0% vs 14,5%, $p=0,002$) [33].

ЖЭ является наиболее распространенным типом желудочковой аритмии, сочетающимся с ОАС, и преимущественно наблюдаются в конце эпизода задержки дыхания во время нижнего пика (надира) десатурации [48]. Распространенность колеблется от 14% до 74% среди пациентов с ОАС по сравнению только с 5% в общей популяции [46]. Считается, что широкий диапазон распространенности ЖЭ может быть связан с различиями в тяжести ОАС в когортных исследованиях, а также наличием сочетанных ССЗ [48].

Отдельным вопросом, обсуждаемым при анализе связей ОАС и желудочковой эктопии, является вопрос внезапной смерти во сне у пациентов с АС

Интермиттирующая гипоксия, нарушение симпатовагального баланса и механическое растяжение

стенок левого желудочка путем создания отрицательного внутригрудного давления являются ключевыми факторами, создающими предрасположенность к реализации желудочковой аритмии у пациентов с нарушениями дыхания во сне [37, 38, 49, 50]. В исследовании [51] было показано, что у пациентов с ОАС в отличие от общей популяции пик внезапных смертей был максимальным во время сна.

В продолжение этой гипотезы в проспективном исследовании (>10 тыс. участников; срок наблюдения в среднем 5,3 года), показало, что ОАС, особенно у лиц с выраженной ночной гипоксемией, независимо был связано со всеми типами внезапной сердечной смерти (реанимированной или фатальной), после корректировки на ФР, такие как возраст, АГ, ИБС, сердечная недостаточность и желудочковая эктопия [52].

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014; doi:10.1378/chest.14-0970.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14. doi:10.1093/aje/kws342.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
4. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thor Soc.* 2008;5:136-43. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the Hypno Laus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
6. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33:907-14. doi:10.1183/09031936.00180108.
7. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder J, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63(3):348-58. doi:10.1016/0002-9343(77)90272-8.
8. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490-4. doi:10.1016/0002-9149(83)90013-9.
9. Koskenvuo M, Partinen M, Sarna S, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985;1:893-6. doi:10.1016/s0140-6736(85)91672-1.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
12. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
13. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and incident of heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:561-8. doi:10.1164/rccm.201503-0536OC.
14. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2008;26:885-92. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f55049.
15. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132:1858-62. doi:10.1378/chest.07-1170.
16. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271-7. doi:10.1097/00004872-200112000-00022.
17. Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, et al. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2016;26:43-56. doi:10.1016/j.smrv.2015.05.005.
18. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41:523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
19. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-52.
20. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36. doi:10.1001/jama.283.14.1829.
21. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005;111:614-21. doi:10.1161/01.CIR.0000154540.62381.CF.

22. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-95. doi:10.1001/archinte.160.15.2289.
23. Glasser M, Bailey N, McMillan A, et al. Sleep apnoea in older people. *Breathe* 2011 7: 248-256; doi:10.1183/20734735.021910.
24. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82. doi:10.1136/bmj.320.7233.479.
25. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44:931 doi:10.1183/09031936.00225113.
26. Marin JM, Agusti A, Villarri, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307:2169-76. doi:10.1001/jama.2012.3418.
27. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159-64. doi:10.1164/rccm.200712-1809OC.
28. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1299-304. doi:10.1164/rccm.201101-0130OC.
29. Mokhlesi B, Finn L A, Hagen E W, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1158-67. doi:10.1164/rccm.201406-1136OC.
30. Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, et al. Hypertension Is Associated With Undiagnosed OSA During Rapid Eye Movement Sleep. *Chest.* 2016;150:495-505. doi:10.1016/j.chest.2016.03.010.
31. Van Ryswyk E, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, et al. Sleep Disorders, Including Sleep Apnea, and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31:857-64. doi:10.1093/ajh/hpy082.
32. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Patients with Atrial Fibrillation. *Sleep Med Clin.* 2017;12:99-105. doi:10.1016/j.jsmc.2016.10.009.
33. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910-6. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC.
34. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, et al. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101:1288-92. doi:10.1136/heartjnl-2014-307276.
35. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3:532-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
36. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest.* 2017;151:225-41. doi:10.1016/j.chest.2016.09.014.
37. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008.
38. Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967-70. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.137.
39. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, et al. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 1996;7:475-8.
40. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154-9. doi:10.1161/01.cir.97.21.2154.
41. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008;29:1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.
42. Zhao E, Chen S, Du Y, et al. Association between Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2018;52:158-68. doi:10.1155/2018/5215868.
43. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther.* 2018;7(1):282. doi:10.4172/2167-0277.1000282.
44. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
45. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108:47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
46. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013;41:1439-51. doi:10.1183/09031936.00128412.
47. Maeno K, Kasai A, Setsuda M, et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation. *Heart Vessels.* 2009;24:236-40. doi:10.1007/s00380-008-1113-2.
48. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing and Ventricular Arrhythmias in Patients Without Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:882-6. doi:10.1016/j.amjcard.2007.10.056.
49. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol.* 2012;45:508-12. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.03.003.
50. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens.* 2010;28:1074-82. doi:10.1097/hjh.0b013e328336c90a.
51. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-14. doi:10.1056/NEJMoa041832.
52. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.

Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов

Резцова М. А., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А.

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово, Россия

Представлен обзор литературы, определяющий актуальность исследований, связанных с разработкой полимерной мембраны коронарного стент-графта. Новое поколение коронарных стент-графтов призвано увеличить гемосовместимость устройства и обеспечить возможность его доставки в “сложные” участки сосуда. На основании анализа результатов клинического применения коммерчески доступных изделий обозначены три группы перспективных полимеров: биостабильные полиуретаны, криогели на основе поливинилового спирта, биорезорбируемые композиции на основе полилактида-капролактона и сополимера молочной и гликолевой кислот, однако вопрос возможности их применения требует проведения экспериментальных работ.

Ключевые слова: перфорации коронарных артерий, гемосовместимость, биосовместимые полимеры, стент-графт, биорезорбируемые мембраны.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/08-2019

Рецензия получена 23/09-2019

Принята к публикации 27/09-2019



Для цитирования: Резцова М. А., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю., Кудрявцева Ю. А. Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2318. doi:10.15829/1728-8800-2020-2318.

Promising polymeric compounds for coronary stent graft membrane

Rezova M. A., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

The literature review discusses the studies on developing the polymer membrane of a coronary stent graft. The new generation of coronary stent grafts is designed to increase the hemocompatibility and ensure its delivery to poorly accessible artery regions. Based on the clinical use results, three groups of promising polymers were identified: biostable polyurethanes, polyvinyl alcohol-based cryogels, bioresorbable compositions based on polylactide-caprolactone and lactic acid-glycolic acid copolymer. However, the possibility of their clinical application requires further experimental studying.

Key words: coronary artery perforation, hemocompatibility, biocompatible polymers, stent graft, bioresorbable membranes.

Rezova M. A.* ORCID: 0000-0002-4405-8904, Ovcharenko E. A. ORCID: 0000-0001-7477-3979, Klyshnikov K. Yu. ORCID: 0000-0003-3211-1250, Kudryavtseva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6134-7468.

*Corresponding author: rezvovamaria@mail.ru

Received: 31/08-2019

Revision Received: 23/09-2019

Accepted: 27/09-2019

For citation: Rezova M. A., Ovcharenko E. A., Klyshnikov K. Yu., Kudryavtseva Yu. A. Promising polymeric compounds for coronary stent graft membrane. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2318. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2318.

Relationships and Activities: none.

КА — коронарная артерия, ПКА — перфорации коронарных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ePTFE — расширенный политетрафторэтилен, FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, PCL — поликапролактон, PDLLA — поли (DL-молочная кислота), PLCL — поли (DL-лактид-со-ε-капролактон), PLGA — сополимер молочной и гликолевой кислот, PU — полиуретан, PVA — поливиниловый спирт.

Введение

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Причиной ишемической болезни сердца является развитие атеросклеротического пораже-

ния коронарных артерий (КА). Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — одна из наиболее распространенных процедур, проводимых с целью решения указанной проблемы: ежегодно в мире проводят ~200 тыс. вмешательств, при этом за

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rezvovamaria@mail.ru

Тел.: +7 (913) 079-61-40

[Резцова М. А.* — м.н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0002-4405-8904, Овчаренко Е. А. — к.техн.н., зав. отделом организации инновационных и клинических исследований, зав. лабораторией новых биоматериалов, ORCID: 0000-0001-7477-3979, Клышников К. Ю. — н.с. лаборатории новых биоматериалов, ORCID: 0000-0003-3211-1250, Кудрявцева Ю. А. — зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6134-7468].

последнее десятилетие сохраняется тенденция к увеличению [2] (рисунок 1).

ЧКВ, как правило, подразумевает баллонную ангиопластику или имплантацию стента, что в редких случаях (0,2-0,6%) может вызвать перфорацию КА (ПКА) [3]. Однако, в силу высокой частоты применения ЧКВ, такой процент в количественном выражении может составлять до 1200 случаев/год. Важно, что, ПКА сопряжены с высоким риском смертности (до 10,7%), обусловленным, в основном, тампонадой сердца, при этом эффективность проводимых лечебных процедур зависит от степени сложности возникшей перфорации [4].

Для классификации типов перфораций с использованием ангиографии приняты критерии, предложенные [5]: тип I — повреждение, не выходящее за пределы сосуда, без окрашивания внесосудистой зоны; тип II — окрашивание перикарда или миокарда с выходным отверстием <1 мм; тип III — открытый поток контраста через выходное отверстие >1 мм. Традиционная терапия ПКА включает нижеописанные процедуры [6]. При возникновении ПКА I-го типа проводится тщательное наблюдение с повторным введением контрастирующего вещества и, при необходимости, гепарин-нейтрализующего протамина сульфата. В случае ПКА II-го типа катетер оставляют на месте, а коронарный баллон помещают непосредственно перед местом образования дефекта и надувают, как правило, при давлении 10 атм, гемостаз проверяют введением повторных контрастирующих инъекций, также вводят протамин для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина. В случае тампонады сердца или гипотонии выполняют перикардиоцентез и дренирование. При возникновении ПКА III-го типа проводят тот же спектр процедур, что и при II-ом типе, однако, в случае отсутствия позитивного

эффекта (отсутствия гемостаза), может быть назначена операция шунтирования КА.

ПКА, вызванные оперативным вмешательством, могут быть эффективно устранены с помощью покрытых полимерными мембранами стентов, изначально предложенных для борьбы с рестенозом [4]. Такая реконструкция малотравматична, поскольку исключает необходимость открытых хирургических манипуляций [7], и позволяет добиться герметизации перфорации полимерным слоем, непроницаемым для крови [4]. Помимо указанного эффекта, металлические стенты, покрытые синтетическими или биологическими мембранами, способны предотвращать внутрипросветную пролиферацию неоинтимы [8] и могут быть использованы для устранения коронарных аневризм [9]. Доступными и наиболее часто используемыми в настоящее время являются стент-графты, покрытые биосовместимым полимером — расширенным политетрафторэтиленом (ePTFE) [10]. Несмотря на то, что выживаемость пациентов при использовании стент-графтов на основе ePTFE улучшилась, а также снизилась потребность в неотложной кардиохирургии, существует риск отсроченных тромботических осложнений, что сегодня решается с помощью длительной антиагрегантной терапии [11].

На сегодняшний день также доступны стент-графты, содержащие мембраны из биологического материала, в частности перикард лошади, способные снизить тромбогенность гибридной стент-конструкции [12], однако, ксеноткани могут вызывать иммунный ответ организма, воспаление, что впоследствии может провоцировать развитие кальцификации [13] и разрастание неоинтимы, т.е. факторов рестеноза [8]. Указанные осложнения, связанные с применением известных решений, определяют необходимость поиска новых материалов для разработки мембраны стент-графта.

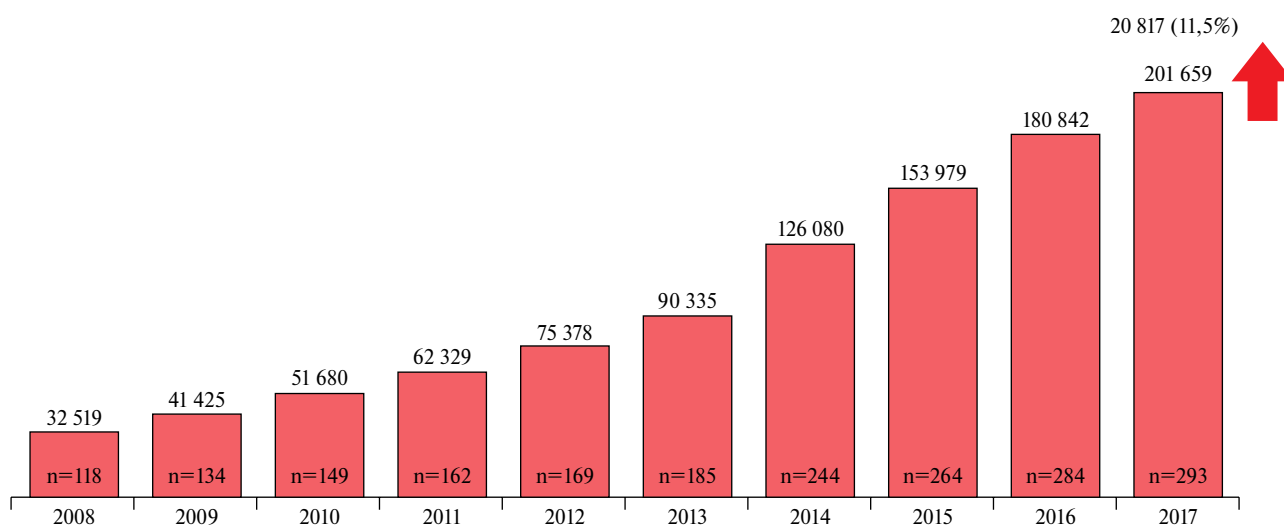


Рис. 1 — Динамика роста числа ЧКВ в Российской Федерации в период 2008-2017гг.

Примечание: n — число центров [2].

Таблица 1

Коммерчески доступные стент-графты для устранения перфораций

Коммерческое название	Производитель	Материал мембраны	Толщина мембраны	Технология	Основные преимущества	Основные недостатки
Symbiot (снят с производства)	Boston Scientific (США)	ePTFE	>300* мкм	Металлический каркас покрыт с двух сторон мембраной	Биоинертность материалов	Значительная толщина
Jostent (Graftmaster)	Abbott Laboratories (США)	ePTFE	50 мкм (300* мкм)	Сэндвич-дизайн (мембрана заключена между двумя металлическими каркасами)	Результаты клинического применения	Риск тромбоза, низкая гибкость
Nuvasc	Cardiovasc (США)	ePTFE	N/A	Внешняя однослойная мембрана	Покрытие стент-графта способствует эндотелизации	Низкая гибкость
BeGraft	Bentley InnoMed GmbH (Германия)	ePTFE	89±25 мкм	Внешняя однослойная мембрана	Малая толщина	Высокий риск тромбоза
Aneugraft	ITGI medical (Израиль)	Перикард лошади	105±5 мкм	Внешняя однослойная мембрана	Высокая биосовместимость	Склонность к кальцификации
PK Papyrus	Biotronik (Великобритания)	Нетканый полиуретан	90 мкм	Внешняя мембрана выполнена методом электроспиннинга	Высокая гибкость, высокая биосовместимость	Вероятность тромбообразования

Примечание: * — указана общая толщина стенки — мембрана в сочетании с каркасом стента.

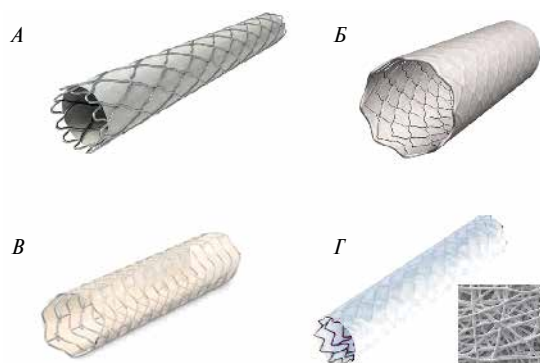


Рис. 2 А — коронарный стент-графт Graftmaster (Jostent, Abbott, США); Б — коронарный стент BeGraft (Bentley InnoMed GmbH, Германия); В — стент Aneugraft (ITGI medical, Израиль); Г — коронарный стент PK Papyrus (Biotronik AG, Великобритания).

Известные коммерческие решения. Преимущества и недостатки

ePTFE

Коммерчески доступными стентами, покрытыми мембранами из политетрафторэтилена, в разное время были нижеуказанные устройства (таблица 1) [14]:

— стент Symbiot (Boston Scientific, США), состоящий из двух слоев полимера и расположенного между мембранами нитинолового каркаса [15];

— коронарный стент-графт Graftmaster (Jostent, Abbott, США), состоящий из одного слоя ePTFE, помещенного между двумя коаксиальными конструкциями из нержавеющей стали (рисунок 2 А) [16, 17];

— стент-трансплантат Nuvasc (Cardiovasc, США), изготовленный из нержавеющей стали с ePTFE-мембраной, покрытой синтетическим пептидом P-15 для стимуляции эндотелизации [8];

— коронарный стент BeGraft (Bentley InnoMed GmbH, Германия), представляющий собой каркас из сплава кобальта и хрома, покрытый однослойной мембраной из политетрафторэтилена, которая фиксируется на проксимальном и дистальном концах стента (рисунок 2 Б) [18].

Стенты, покрытые мембраной, эффективно герметизируют ПКА, в частности, проксимальных и средних сегментов КА, где их доставка не вызывает сложностей [7]. Ограничения использования настоящих стент-графтов в узких, “отдаленных” сегментах связаны с низкой гибкостью конструкции и их относительной громоздкостью — прежде всего, высокой общей толщиной стенки, обусловленной как толщиной мембраны, так и дизайном и толщиной каркаса [19]. В частности, стент Symbiot был снят с производства из-за значительной толщины мембраны. Как было отмечено выше, стент-графт Graftmaster (Jostent) имеет сэндвич-дизайн (между двумя металлическими стент-каркасами заключен слой политетрафторэтилена, вследствие чего его доступность ограничена относительно высокой толщиной и низкой гибкостью. Тем не менее, есть сообщения о 91% успешных случаях закрытия ПКА I-го и II-го типа с помощью покрытых ePTFE стентов, а также о значительно более низкой частоте возникновения тампонады сердца и необходимости срочной операции [10]. Ретроспективный анализ имплантации стентов из ePTFE нового поколения BeGraft при возникновении ПКА показал ангио-

графическую и клиническую эффективность, а также высокий профиль безопасности предложенного устройства [20], при этом данный стент в отличие от Jostent состоит из одного металлического слоя, что значимо уменьшает толщину конструкции (таблица 1). Несмотря на клиническую эффективность Jostent при ПКА, авторы сообщают о вероятности возникновения тромбозов и, как следствие, необходимости проведения двойной антикоагулянтной терапии [20]. Опубликованы работы, которые свидетельствуют об отсроченных тромботических осложнениях, возникающих на фоне использования ePTFE-покрытых стентов при устранении ПКА [21]. Еще одним направлением для использования покрытых ePTFE стентов является устранение проблемы аневризм КА, при этом риск возникновения тромботических последствий выше, чем в стандартных стентах, что может быть связано с отсутствием эндотелиализации в раннем послеоперационном периоде и тромбогенностью материала мембраны [8].

Стенты, покрытые биологическим материалом

Использование в качестве мембраны гибридного стента биологического материала позволило решить проблему острых и отсроченных тромботических осложнений синтетических мембран, в частности ePTFE-содержащих [22]. Стент Aneugraft, ITGI medical (Израиль) в течение 10 лет имплантируют пациентам для устранения аневризм и ПКА. Мембрана описанного устройства изготовлена из перикарда лошади, металлический каркас представлен нержавеющей сталью (рисунок 2 В). Преимуществом стент-графтов из перикарда, помимо высокой биосовместимости, является гибкость и миниатюрность конструкции. При этом отсроченные результаты имплантации устройства для устранения ПКА свидетельствуют о небольшом проценте рестенозов [23]. В то же время, авторы исследования отмечают значительное число ограничивающих факторов проведенного исследования, что не позволяет делать однозначные выводы.

Стент с мембраной на основе полиуретана (PU), изготовленной методом электроспиннинга

В качестве решения проблемы ПКА в 2018г был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) стент-графт, покрытый слоем биосовместимого полиуретана. Устройство PK Parugus (Biotronik AG) представляет собой расширяемый баллоном ультратонкий стент (60 мкм), изготовленный из сплава кобальта и хрома, с покрытием на основе аморфного карбида кремния (рисунок 2 Г). Мембрана настоящего изделия нанесена на стент (с внешней стороны) методом электроспиннинга и имеет толщину 90 мкм, что определяет гибкость и компактность устройства (рисунок 3) [24]. Безусловное преимущество нового изделия при устранении ПКА в значительном (на 23%) снижении наружного диа-

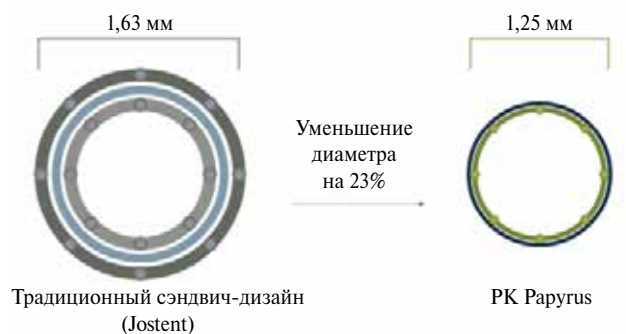


Рис. 3 Сравнение диаметра традиционного стента с сэндвич-дизайном с диаметром нового стента PK Parugus.

метра кримпированного на баллон стента по сравнению с классическим сэндвич-дизайном с мембраной из политетрафторэтилена Jostent (рисунок 3).

К настоящему времени известны результаты двух исследований по устранению ПКА с использованием описанного изделия. Первое ретроспективное исследование включает 61 пациента, 22 из которых были имплантированы коронарные стент-графты PK Parugus, и 39 — стенты, покрытые ePTFE (Jostent), со сроком наблюдения 5 лет. Было показано, что среднее время доставки стента составило 8 vs 15 мин ($p=0,001$), частота возникновения как перикардального выпота — 41% vs 72% ($p=0,028$), так и остановки сердца — 5% vs 26% ($p=0,045$) были значительно ниже у пациентов, получавших стент PK Parugus [25]. Результаты второго исследования с участием 80 пациентов, которым был имплантирован стент PK Parugus, показали успешную доставку устройства и герметизацию перфорации — 95,0% и 91,3%, соответственно. Ввиду большого числа факторов, ограничивающих набор данных для описанных экспериментальных работ, судить в полной мере об абсолютной успешности устройства невозможно, однако можно говорить о его преимуществах по сравнению с используемыми в клинической практике стент-графтами на основе ePTFE. В то же время, отсутствие на отечественном рынке устройства-аналога и риск тромбообразования, а также данные о пропотевании мембраны PK Parugus позволяют предполагать перспективность новой разработки.

Решения, находящиеся на стадии разработки

При литературном поиске было отмечено несколько разработок, которые потенциально могут быть использованы для решения проблемы ПКА. Так, стенты с мембранами, изготовленными на основе биоразлагаемых материалов, могут стать альтернативой существующим коммерческим устройствам. Например, конструкции, покрытые пленкой фибрина, при имплантации в коронарное

русло свиньи показали отсутствие острых рестенозов, при этом скорость деструкции мембраны составила ~1-3 мес. [26]. Острых тромбозов в исследовании зарегистрировано не было, что позволило ограничить использование антикоагулянтов. Полученные результаты позволяют предполагать перспективность данного подхода при необходимости герметизации нарушенной целостности сосудистой стенки, однако, требуется экспериментальное подтверждение их эффективности в настоящем приложении. Стоит отметить, что низкая механическая прочность фибрина, а также склонность к биодеградации могут стать препятствием при разработке целевого изделия [27], однако существует значительное число методов, позволяющих улучшить физико-механические характеристики искусственной ткани на основе фибрина.

Еще одним перспективным решением могут стать стент-графты на основе биоразлагаемого сополимера лактида и капролактона, разработанные для устранения сосудистых аневризм. Мембрана такого устройства изготовлена методом электроспиннинга и модифицирована гепарином для увеличения тромборезистентности. Оценка эффективности конструкции была проведена на кроличьей модели со сроком имплантации 14 дней. Результаты продемонстрировали отсутствие тромботических осложнений [28]. Предложенное решение может быть использовано для герметизации коронарных перфораций при условии получения соответствующей доказательной экспериментальной базы, в т.ч. установления сроков деградации, определения отсроченных рестенозов и тромбозов, доклинических исследований на крупных лабораторных животных. Преимущества использования биорезорбируемых мембран в составе стент-графтов заключаются в минимизации риска поздних тромботических и инфекционных последствий, а также риска некроза тканей сосудистой стенки, что может быть связано с большой площадью контакта мембраны по сравнению со свободным металлическим каркасом классических стентов.

Еще одним материалом, получившим позитивные результаты при оценке в качестве мембраны расширяемого стента, является поливиниловый спирт (PVA) и его модификации. Так, гепаринизированная композиция PVA-SIS (SIS — порошок, полученный из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи) в *in vitro* тестах, а также *in vivo* при подкожной имплантации крысам, показала позитивные результаты относительно снижения частоты рестенозов [29]. Стент-конструкция с мембраной из криогеля PVA, толщиной ~100 мкм, была получена группой авторов для решения проблемы рестеноза [30]. Свойства покрытия были оценены *in vitro*, при этом отмечены удовлетворительная механическая прочность и эластичность мембраны, отсут-

ствие прорастания полимерного матрикса клетками было также подтверждено *in vitro* [30, 31].

Литературные данные о ранних негативных результатах, связанных с использованием полиэстера (Дакрона) и полидиметилсилоксана при разработке покрытых стентов для КА [7], позволяют исключить данные группы полимеров при выборе новых перспективных направлений для исследований.

Выбор перспективных полимеров стент-графта

Основные критерии отбора

На основе анализа имеющейся в литературе информации о существующих и разрабатываемых стент-графтах для устранения проблемы ПКА можно сформулировать основные требования к новым эффективным материалам. Предлагаемые новые полимерные мембраны, прежде всего, должны обладать удовлетворительными физико-механическими характеристиками (высокой эластичностью и минимально необходимой прочностью на разрыв), а также высокой био- и гемосовместимостью. Поскольку доставка стента будет осуществляться транскатетерно, толщина стенки устройства имеет решающее значение с позиции маневрируемости, гибкости, доставки изделия. Способность полимера к биодеструкции также является важным аспектом выбора, поскольку, выполнив свою ключевую функцию, после репарации поврежденного сосудистого фрагмента мембрана перестает быть необходима, и ее отсутствие позволит снизить риск развития отсроченного тромбоза, инфекционных и некротических процессов. В то же время, при выборе подходящего материала для создания покрытия стента стоит исходить из принципа максимального полезного эффекта при минимальном негативном, тогда как стадия биорезорбции полимера в некоторых случаях может провоцировать воспалительную реакцию и разрастание неоинтимы. На основании вышеприведенных заключений для разработки полимерной мембраны стента может быть предложено несколько классов материалов: биостабильный и биорезорбируемый полимер, гидрогель.

Биостабильный PU

PU, широко известные в качестве материалов медицинского применения, представляют собой гетероцепные полимеры, макромолекулы которых содержат незамещенную и/или замещенную уретановую группу $-N(R)-C(O)O-$. Получают PU полимеризацией изоцианата (как правило, диизоцианата) и полиола (простого или сложного полиэфира). Химическая структура PU, образованная “мягкими” (полиол) и “жесткими” участками, определяет разнообразие свойств материалов на их основе, в т.ч. обеспечивает механическую прочность, эла-

стичность, термопластичность, биостабильность, а также высокую гемосовместимость получаемых изделий [32]. Ввиду высокой совместимости при контакте с кровью, PU наиболее часто используются при разработке всех видов биомедицинских устройств для сердечно-сосудистого применения, таких как катетеры, изоляция отведений кардиостимулятора, сосудистые протезы, сердечные клапаны, вспомогательные устройства для сердца и т.д. [33]. Значительное число изделий на основе PU были коммерциализированы и используются во всех видах хирургии, например, искусственный кровеносный сосуд (Corthane™), протез Vascugraft® и изоляция Pellethane™ 2363-80A, покрытый стент РК Parugus. В то же время исследования, направленные на улучшение свойств PU для использования в кардиологии, по-прежнему, представляют интерес ввиду рисков тромбообразования [34].

При разработке эффективного стент-графта для устранения ПКА может быть использован один из коммерчески доступных PU, в частности, одобренных для медицины FDA. Например, Elast-Eon включает мягкие звенья полигексаметиленоксида, полидиметилсилоксана, твердые сегменты PU образованы 4,4'-метиленидифенилдиизоцианатом и 1,4-бутандиолом. Уникальная биостабильность описанного сополимера, подтвержденная экспериментально *in vitro*, по сравнению с другими формами PU обусловлена присутствием в цепи силоксановых фрагментов [35]. Литературные сведения о высокой гемосовместимости в аспекте низкой склонности к адгезии фибриногена указанного сополимера позволяют предполагать его перспективность в целевом применении [36]. Полиуретановая мембрана из Elast-Eon может также стать идеальным носителем лекарственного средства, что подтверждает исследование по инкорпорированию сополимер S-нитрозо-N-ацетилпенициллином с целью повышения тромборезистентности материала [37].

Поскольку PU обладает относительно “жесткой” механической характеристикой, а максимальное удлинение материала мембраны должно обеспечивать деформацию до 250%, ключевым вопросом является технология формирования мембраны. В данном случае оптимальным является метод электроспиннинга за счет возможности формирования замкнутой цилиндрической мембраны на основе непрерывной тонкой извитой нити, что позволяет, во-первых, формировать тонкие покрытия (<100 мкм), а, во-вторых, обеспечивать высокую деформацию за счет извитой волокнистой структуры материала.

Гидрогель на основе PVA

Высокие требования к синтетическим материалам, предполагающим длительный контакт с кровью, основаны на минимизации ответной реакции организма. В то же время, учитывая необходимость вос-

произведения в месте имплантации механического поведения нативного органа при физиологических нагрузках, совместимости с доставочными системами малого профиля, биоматериалы кардиоваскулярного применения должны обладать высокой прочностью, эластичностью, податливостью [38]. Гидрогели на основе PVA представляют собой новый вариант материала для покрытия стентов, потенциально способного решить проблему ПКА при эндоваскулярном оперативном вмешательстве, снизить риск тромбоза и рестеноза. Гидрогели PVA имеют уникальные свойства, определяющие их привлекательность для биомедицинского применения. Настоящие материалы демонстрируют хорошую биосовместимость *in vivo*: имплантация полимеров не оказывает негативного воздействия на нормальные клетки организма при попадании в физиологическую среду [29]. Гемосовместимость PVA обусловлена большим количеством гидроксильных групп в структуре и, как следствие, высокой гидрофильностью [39]. Кроме того, указанные гидрогели имеют физические свойства (микроструктура, модуль Юнга и деформационные свойства), сопоставимые с биологическими тканями, что позволяет использовать их в качестве тканеинженерных матриц [40].

Гидрогели на основе PVA могут быть получены различными химическими и физическими методами. Особый интерес с этой позиции представляют криогели — гидрогели, образованные методом последовательных циклов замораживания и оттаивания без участия каких-либо дополнительных сшивающих агентов. Такие полимеры отличаются особой чистотой, высокой прочностью, благодаря упорядоченной структурной упаковке [41]. Спектр применения указанных криогелей включает разработку: полимерного протеза клапана сердца [42], покрытия коронарного стента для решения проблемы рестеноза [40, 43], сосудистых протезов [44] и т.д. Стент-конструкция с мембраной из криогеля PVA, толщиной ~100 мкм, была получена группой авторов для решения проблемы рестеноза [30]. Свойства покрытия были оценены *in vitro*, при этом показана удовлетворительная механическая прочность и эластичность мембраны, отсутствие прорастания полимерного матрикса клетками было также подтверждено *in vitro* [30].

Активно ведутся разработки композитов на основе PVA различного состава, в т.ч. содержащих хитозан [45], целлюлозу [42], желатин [46], наноглеродные частицы [47]. Наполнители вводят в структуру гидрогеля, как правило, с целью увеличить механическую прочность и изменить параметры эластичности. Также было обнаружено, что PVA-желатиновые криогели способны к спонтанной эндотелиализации *in vivo* в условиях сдвигового напряжения [48]. В связи с вышесказанным иссле-

дование указанного композита интересно с точки зрения последующей разработки покрытия стента для устранения ПКА и рестенозов. Увеличить клиническую эффективность стента возможно благодаря введению в состав мембраны на основе криогеля PVA лекарственных препаратов.

Биорезорбируемые полимеры

Как было отмечено выше, способность полимерной мембраны к биорезорбции является желательным параметром разрабатываемого материала. Наиболее часто используемыми при изготовлении изделий медицинского назначения, хорошо исследованными, безопасными и одобренными FDA являются следующие биodeградируемые полимеры: поли-L-молочная кислота, полигликолевая кислота, поли (D, L-лактид/гликолид сополимер, поликапролактон (PCL). На их основе изготавливаются биорезорбируемые сосудистые стенты, тканеинженерные сосудистые заменители и клапаны сердца [49]. Указанные полимеры разлагаются путем простого гидролитического расщепления сложноэфирных связей до нетоксичных продуктов, которые естественным образом выводятся из организма благодаря нормальной метаболической активности. Благодаря структурным особенностям и растворимости в органических растворителях, сложные полиэфиры могут быть легко переработаны в двух- и трехмерные устройства желаемой формы, размера и микроструктуры с помощью различных технологий, например, электроспиннинга или литьевого формования [50].

Несмотря на значительные успехи синтетических биоразлагаемых сложных полиэфиров в регенеративной медицине и тканевой инженерии, разработка новых резорбируемых полимерных композиций, которые обладали бы необходимыми характеристиками для конкретного применения, все еще остается сложной задачей. Смешивание — это простой и экономически выгодный метод, позволяющий варьировать физико-химические свойства полимеров [51]. Конечные свойства полимерных смесей зависят от (а) физико-химических свойств отдельных компонентов смеси, (б) состава смеси, (в) совместимости между компонентами смеси и (г) метода смешивания [51]. Например, авторы [52] адаптировали физические свойства, скорость разложения и характеристики доставки лекарств для тонких пленок PCL медицинского применения, смешивая этот полимер с поли (DL-молочной кислотой) (PDLLA). Термический анализ смесей показал, что присутствие PDLLA или сопо-

лимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) увеличивало скорость деградации аморфных областей PCL. Испытания на разложение в условиях *in vitro* показали, что смеси PCL/PDLLA имели более высокую потерю веса по сравнению со смесями PCL/PLGA как функция времени при инкубации в фосфатно-солевом буфере [53].

Сополимер поли (DL-лактид-со-ε-капролактон) (PLCL) представляет собой привлекательный аморфный биоматериал, который сочетает высокую скорость разложения полимолочной кислоты и механическую прочность PCL. Один из возможных подходов к улучшению механических свойств PLCL состоит в том, чтобы смешать его с сополимером PLGA для улучшения модуля Юнга и прочности при растяжении [54]. Поскольку разрабатываемый полимерный стент-графт должен обладать высокой скоростью биodeградации и при этом не вызывать воспалительной реакции, использование вышеописанных сополимеров и композитов при ее создании является актуальным направлением исследований.

Заключение

Проведенный анализ литературы демонстрирует, что основным материалом мембраны стент-графтов в настоящее время является ePTFE. В то же время, несмотря на все преимущества этого полимера, недостатки его использования связаны с большим профилем доставочных систем, несовершенной био- гемосовместимостью, что, в конечном итоге, отражается на клинической эффективности соответствующих медицинских изделий. Новое поколение коронарных стент-графтов, отличающихся, главным образом, материалами мембран (полиуретан, лиофилизированный ксеноперикард), призвано снизить число рестенозов и улучшить “доставляемость” устройства, что подтверждается клиническими данными, однако и они не лишены недостатков. В связи с этим, по мнению авторов настоящей статьи, существует, как минимум, три класса перспективных материалов, способных улучшить эффективность медицинских устройств: биостабильные PU, криогели на основе PVA, биорезорбируемые композиции на основе сополимеров PLCL и PLGA, однако вопрос возможности их применения требует проведения экспериментальных работ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106(1):193-211. doi:10.1093/bmb/ldt009.
- Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation — 2017. *Endovascular surgery*. 2018;2(5):93-240. (In Russ.) Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;2(5):93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
- Rao G, Sheth S, Grines C. Percutaneous coronary intervention: 2017 in review. *J Intervent Cardiol*. 2018;31(2):117-28. doi:10.1111/joic.12508.
- Lemmer ME, van Bommel RJ, Diletti R, et al. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e007049. doi:10.1161/JAHA.117.007049.
- Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994;90(6):2725-30. doi:10.1161/01.cir.90.6.2725.
- Aykan A, Guler A, Gul I, et al. Management and outcomes of coronary artery perforations during percutaneous treatment of acute coronary syndromes. *Perfusion*. 2014;30(1):71-6. doi:10.1177/0267659114530456.
- Panduranga P, Riyami A, Riyami M, et al. Coronary perforation and covered stents: An update and review. *Heart Views*. 2011;12(2):63. doi:10.4103/1995-705x.86017.
- Jamshidi P, Mahmoody K, Erne P. Covered stents: A review. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):310-18. doi:10.1016/j.ijcard.2008.04.083.
- Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Delayed endothelialization after polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for coronary aneurysm. *Circ J*. 2009;73(1):190-3. doi:10.1253/circj.cj-07-0924.
- Briguori C, Nishida T, Anzuini A, et al. Emergency Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Implantation to Treat Coronary Ruptures. *Circulation*. 2000;102(25):3028-31. doi:10.1161/01.cir.102.25.3028.
- Ly H, Awaida JP, Lesperance J, et al. Angiographic and clinical outcomes of polytetrafluoroethylene-covered stent use in significant coronary perforations. *Am J Cardiol*. 2005;95:244-6. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.010.
- Chen S, Lotan C, Jaffe R, et al. Pericardial covered stent for coronary perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:400-4. doi:10.1002/ccd.26011.
- Agathos EA, Tomos PI, Kostomitsopoulos N, et al. Calcitonin as an anticalcification treatment for implantable biological tissues. *J Cardiol*. 2019;73(2):179-82. doi:10.1016/j.jcc.2018.07.010.
- Murarka S, Hatler C, Heuser RR, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stents: 15 years of hope, success and failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(5):645-50. doi:10.1586/erc.10.37.
- Bennett J, Dens J, Stammen F, et al. Long-term follow-up after percutaneous coronary intervention with polytetrafluoroethylene-covered Symbiot stents compared to bare metal stents, with and without FilterWire embolic protection, in diseased saphenous vein grafts. *Acta Cardiol*. 2013;68(1):1-9. doi:10.2143/AC.68.1.2959625.
- Lee WC, Hsueh SK, Fang CY, et al. Clinical Outcomes Following Covered Stent for the Treatment of Coronary Artery Perforation. *J Interv Cardiol*. 2016;29(6):569-75. doi:10.1111/joic.12347.
- Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, et al. Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: Procedural and follow-up results. *Catheter. Cardiovasc Interv*. 2002;56:353-60. doi:10.1002/ccd.10223.
- Kufner S, Schafer N, Ferenc M, et al. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(5):912-20. doi:10.1002/ccd.27979.
- Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2000;86:680-2. doi:10.1016/S0002-9149(00)01053-5.
- Wang HJ, Lin JJ, Lo WY, et al. Clinical Outcomes of Polytetrafluoroethylene-Covered Stents for Coronary Artery Perforation in Elderly Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(6):605-13. doi:10.6515/ACS20170625A.
- Kwok OH, Ng W, Chow WH. Late stent thrombosis after successful rescue of a major coronary artery rupture with a polytetrafluoroethylene-covered stent. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(5):391-4.
- Jokhi PP, McKenzie DB, O'Kane P. Use of a novel pericardial covered stent to seal an iatrogenic coronary perforation. *J Invasive Cardiol*. 2009;21:187-90.
- Secco GG, Serdoz R, Kilic ID, et al. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5 year single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;87(4):712-9. doi:10.1002/ccd.26131.
- Kandzari DE, Birkemeyer R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;Early View:1-5. doi:10.1002/ccd.28306.
- Hernandez-Enriquez M, Lairez O, Campelo-Parada F, et al. Outcomes after use of covered stents to treat coronary artery perforations. Comparison of old and new-generation covered stents. *J Interv Cardiol*. 2018;5:617-23. doi:10.1111/joic.12525.
- Templin C, Meyer M, Müller MF, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for *in vivo* evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1792-801. doi:10.1093/eurheartj/ehq168.
- Barsotti MC, Felice F, Balbarini A, et al. Fibrin as a scaffold for cardiac tissue engineering. *Biotechnol Appl Bioc*. 2011;58(5):301-10. doi:10.1002/bab.49.
- Wu C, An Q, Li D, et al. A novel heparin loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. *Materials Letters*. 2014;116:39-42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018.
- Jiang T, Wang G, Qiu J, et al. Heparinized poly(vinyl alcohol)-small intestinal submucosa composite membrane for coronary covered stents. *Biomed Mater*. 2009;4(2):025012. doi:10.1088/1748-6041/4/2/025012.
- Weaver JD, Ku DN. Mechanical Evaluation of Polyvinyl Alcohol Cryogels for Covered Stents. *J Med Dev*. 2010;4(3):031002. doi:10.1115/1.4001863.
- Chen T, Lancaster M, Lin DS, et al. Measurement of Frictional Properties of Aortic Stent Grafts and Their Delivery Systems. *J Med Dev*. 2019;13(2):021008(9 pages). doi:10.1115/1.4043292.
- Joseph J, Patel RM, Wenham A, et al. Biomedical applications of polyurethane materials and coatings. *Transactions of the IMF*. 2019;96(3):121-9. doi:10.1080/00202967.2018.1450209.
- Wang W, Wang C. Polyurethane for biomedical applications: A review of recent developments. *The Design and Manufacture of Medical Devices*. 2012;115-51. doi:10.1533/9781908818188.115.

34. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, et al. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost.* 2015;13:72-81. doi:10.1111/jth.12961.
35. Mahomed A, Hukins DWL, Kukureka SN, et al. Effect of accelerated aging on the viscoelastic properties of Elast-Eon™: A polyurethane with soft poly(dimethylsiloxane) and poly(hexamethylene oxide) segments. *Materials Science and Engineering: C.* 2010;30(8):1298-303. doi:10.1016/j.msec.2010.07.014.
36. Cozzens D, Luk A, Ojha U, et al. Surface Characterization and Protein Interactions of Segmented Polyisobutylene-Based Thermoplastic Polyurethanes. *Langmuir.* 2011;27(23):14160-8. doi:10.1021/la202586j.
37. Brisbois EJ, Davis RP, Jones AM, et al. Reduction in Thrombosis and Bacterial Adhesion with 7 Day Implantation of S-Nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)-Doped Elast-eon E2As Catheters in Sheep. *J Mater Chem B.* 2015;3(8):1639-45. doi:10.1039/C4TB02036G.
38. Dang TT, Nikkiah M, Memic A, et al. Polymeric Biomaterials for Implantable Prostheses. *Natural and Synthetic Biomedical Polymers.* 2014;309-31. doi:10.1016/b978-0-12-396983-5.00020-x.
39. Muppalaneni S. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J Dev Drugs.* 2013;02(03):112. doi:10.4172/2329-6631.1000112.
40. Jiang S, Liu S, Feng W. PVA hydrogel properties for biomedical application. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011;4(7):1228-33. doi:10.1016/j.jmbbm.2011.04.005.
41. Tsvetkova EA, Ukhartseva IYu. Polyvinyl alcohol cryogels as the matrix for biomaterials. *Plasticheskie Massy.* 2015;11-12:53-6. doi:10.1177/0307174X1604301009.
42. Mohammadi H, Boughner D, Millon LE, et al. Design and simulation of a poly(vinyl alcohol)-bacterial cellulose nanocomposite mechanical aortic heart valve prosthesis. *Proc Inst Mech Eng H.* 2009;223:697-711. doi:10.1243/09544119JEM493.
43. Lin MC, Lou CW, Lin JY, et al. Fabrication of a Biodegradable Multi-layered Polyvinyl Alcohol Stent. *Fibers and Polymers.* 2018;19(8):1596-604. doi:10.1007/s12221-018-8141-z.
44. Conconi MT, Borgio L, Di Liddo R, et al. Evaluation of vascular grafts based on polyvinyl alcohol cryogels. *Mol Med Rep.* 2014;10(3):1329-34. doi:10.3892/mmr.2014.2348.
45. Abraham A, Solomon PA, Rejini VO. Preparation of Chitosan-Polyvinyl Alcohol Blends and Studies on Thermal and Mechanical Properties. *Procedia Technology.* 2016;24:741-8. doi:10.1016/j.protcy.2016.05.206.
46. Merkle VM, Zeng L, Slepian MJ, et al. Core-shell nanofibers: Integrating the bioactivity of gelatin and the mechanical property of polyvinyl alcohol. *Biopolymers.* 2014;101(4):336-46. doi:10.1002/bip.22367.
47. Gahlot S, Kulshrestha V, Agarwal G, et al. Synthesis and Characterization of PVA/GO Nanocomposite Films. *Macromolecular Symposia.* 2015;357(1):173-7. doi:10.1002/masy.201400220.
48. Vrana NE, Cahill PA, McGuinness GB. Endothelialization of PVA/gelatin cryogels for vascular tissue engineering: Effect of disturbed shear stress conditions. *J Biomed Mater Res Part A.* 2010;94:1080-90. doi:10.1002/jbm.a.32790.
49. Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Biomedical applications of biodegradable polymers. *J Polym Sci Part B: Polymer Physics.* 2011;49(12):832-64. doi:10.1002/polb.22259.
50. Ngadiman NHA, Noordin MY, Idris A, et al. A review of evolution of electrospun tissue engineering scaffold: From two dimensions to three dimensions. *Proc Inst Mech Eng H.* 2017;231(7):597-616. doi:10.1177/0954411917699021.
51. Niu L, Feng C, Shen C, et al. PLGA/PLCA casting and PLGA/PDPA electrospinning bilayer film for prevention of postoperative adhesion. *J Biomed Mater Res B Part B.* 2018;107(6):2030-9. doi:10.1002/jbm.b.34294.
52. McDonald PF, Lyons JG, Geever LM, et al. *In vitro* degradation and drug release from polymer blends based on poly (dl-lactide), poly (l-lactide-glycolide) and poly (ε-caprolactone). *J Mater Sci.* 2009;45(5):1284-92. doi:10.1007/s10853-009-4080-9.
53. Zhu X, Zhong T, Huang R, et al. Preparation of hydrophilic poly(lactic acid) tissue engineering scaffold via (PLA)-(PLA-b-PEG)-(PEG) solution casting and thermal-induced surface structural transformation. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2015;26(17):1286-96. doi:10.1080/09205063.2015.1088125.
54. Nardo T, Chiono V, Gentile P, et al. Poly(DL-lactide-co-ε-caprolactone) and poly(DL-lactide-co-glycolide) blends for biomedical application: Physical properties, cell compatibility, and in vitro degradation behavior. *Int J Polym Mater.* 2016;65(14):741-50. doi:10.1080/00914037.2016.1163566.

Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия

Возможные изменения проницаемости кишечного барьера при различных патологиях широко обсуждаются в научном сообществе. До сих пор нет единого мнения, может ли высокая проницаемость кишечной стенки приводить к хроническим неинфекционным заболеваниям, однако появляется все больше сведений, что повышенная проницаемость может усугублять течение некоторых из них. В статье рассмотрено современное видение проблемы проницаемости, в т.ч. его потенциальный вклад в развитие сердечно-сосудистых патологий, которые по сей день являются причиной смертности номер один как в России, так и во всем мире.

Ключевые слова: проницаемость кишечной стенки, микробиота кишечника, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2020

Рецензия получена 30/03-2020

Принята к публикации 06/04-2020



Для цитирования: Каштанова Д. А., Ткачева О. Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2474. doi:10.15829/1728-8800-2020-2474.

The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N.

Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Changes in the intestinal permeability in various pathologies are widely discussed in the scientific community. There is still no consensus on whether high intestinal permeability can lead to chronic noncommunicable diseases, but there is much evidence that increased permeability can aggravate some of them. The article discusses a modern vision of the intestinal permeability including its potential contribution to the development of cardiovascular pathologies, which are the number one mortality cause both in Russia and around the world.

Key words: intestinal permeability, gut microbiota, metabolic disorders, cardiovascular diseases.

*Corresponding author:
dr.kashtanova@gmail.com

Received: 06/02-2020

Revision Received: 30/03-2020

Accepted: 06/04-2020

For citation: Kashtanova D. A., Tkacheva O. N. The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2474. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2474.

Relationships and Activities: none.

Kashtanova D. A.* ORCID: 000-0001-8977-4384, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

ЛПС — липополисахарид, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламиноксид.

Введение

Кишечная стенка непрерывно выполняет, на первый взгляд, противоположные функции: абсорбцию нутриентов и защиту от проникновения “чужеродных” организмов человека соединений [1].

Здесь же происходит взаимодействие микробиоты кишечника с иммунной системой человека, и слизистая, с одной стороны, позволяет сосуществовать симбиотным бактериям, а с другой стороны, — поддерживает баланс воспалительных реакций для

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

Тел.: +7 (916) 393-91-88

[Каштанова Д. А.* — с. н. с. лаборатории трансляционных исследований в геронтологии, ORCID: 000-0001-8977-4384, Ткачева О. Н. — директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X].

защиты от проникновения патогенов или чрезмерной транслокации компонентов бактериальных клеток [2, 3]. При этом даже у здоровых людей в крови детектируются эндотоксины, в т.ч. липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий. По всей видимости, он может участвовать в поддержании нормальной напряженности иммунной системы. Однако у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, нарушениями метаболизма глюкозы и липидов, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) уровни ЛПС значительно выше, чем у здоровых людей [4, 5]. Хорошо известно, что все эти расстройства объединяет вялотекущее воспаление. Но вопрос, что запускает это воспаление, до сих пор остается открытым. Насколько велика роль проницаемости кишечной стенки в этих процессах, еще предстоит изучить. Однако к настоящему времени выполнено немало интересных работ, результаты которых указывают на возможные механизмы влияния проницаемости кишечного барьера на здоровье человека. Настоящий обзор посвящен современным представлениям о феномене кишечной проницаемости и его взаимосвязи с развитием ССЗ.

“Уровни защиты” кишечной стенки

Физиологический барьер кишечника — это система, представленная взаимодействующими друг с другом структурами.

1. Микробиота кишечника

Микробиота кишечника служит первым “барьером” и препятствует инвазии патогенных микроорганизмов. За последние годы было открыто множество новых механизмов влияния симбионтов на здоровье человека [6]. От ассоциативных и описательных, исследования стали переходить к интервенционным. Наиболее ярко можно наблюдать протективный эффект микробиоты при тяжелейшем состоянии — рецидивирующей диарее, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile*. По данным разных исследований, эффективность метода трансплантации фекальной микробиоты варьируется от 70% до 100% [7, 8], что однозначно превышает эффективность антибактериальной терапии. Метод показал столь высокую результативность, что стремительно вошел в клиническую практику, даже несмотря на ограничения в спонсировании и продвижении исследований. За последние годы опубликованы результаты работ, в которых изучали эффекты трансплантации микробиоты кишечника при совершенно различных состояниях, уже далеких от рецидивирующей клостридиальной диареи. Так, в 2019г Costello SP, et al. опубликовали результаты исследования, согласно которым возможна коррекция течения и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии язвенного колита после трансплантации микробиоты [9]. Трансплан-

тация микробиоты от доноров с нормальной массой тела улучшает чувствительность к инсулину у реципиентов с метаболическим синдромом [10]. В журнале Американской ассоциации микробиологов сравнительно недавно были анонсированы результаты изучения влияния трансплантации на мукозальные протеом и микробиом свиней. Было показано, что трансплантация стимулирует аутофагию слизистой оболочки кишечника и частично восстанавливает повреждения кишечного барьера, вызванные инвазией штамма K88 *Escherichia coli*, что отражалось в восстановлении уровней диаминооксидазы сыворотки и D-лактата [11]. Одним из механизмов влияния микробиоты на целостность кишечного барьера может быть секреция экстрацеллюлярных везикул. Продукция везикул широко обсуждаемой бактерией *Akkermansia muciniphila* стимулирует экспрессию белков плотных контактов в монокультурах клеток Caco-2, восстанавливает адекватную проницаемость кишечной стенки у мышей, находящихся на высокожировом питании [12].

2. Экстрацеллюлярный барьер

Образованная гликозилированными белками слизь, выстилающая кишечный эпителий на всем его протяжении, препятствует непосредственному контакту потенциально вредных веществ и патогенов с клетками кишечника [13]. В толстой кишке муциновый слой имеет более сложную организацию, чем в тонкой, а также более плотную структуру вблизи клеток, и более рыхлую — в просвете. Как правило, микроорганизмы или их компоненты не проходят дальше рыхлых поверхностных структур мукозы, которые в норме быстро обновляются [14]. Качественные и количественные нарушения композиции муцинов фиксируются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [15], микроорганизмы фактически могут соприкасаться непосредственно с эпителиальными клетками кишечника, даже если слизистый слой при этом утолщен. У модельных животных, нокаутированных по MUC-2 [16], развивается спонтанный колит, аналогичная картина наблюдается у мышей с недостатком О-связанных олигосахаридов мукозы [17]. Во внешнем слое мукозы обитает та самая бактерия *Akkermansia muciniphila*, которая может расщеплять его компоненты. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ее представленность снижена [18, 19].

3. Эпителиальный слой

Эпителиальная ткань не только служит барьером между внешней и внутренней средой, но также может выполнять секреторную и абсорбирующую функции. Эпителиальные клетки объединены в единую сеть белками плотных контактов. Белки расположены на границе апикальной и латеральной мембранных поверхностей соседних эпителиальных клеток и состоят из нескольких участков слияния

мембран, называемых “точками поцелуев” [14]. Белки плотных контактов регулируют поток ионов и растворенных веществ, поддерживают полярность клеток. На молекулярном уровне белки плотных контактов представляют собой чрезвычайно разнообразную разветвленную структуру, состоящую как из трансмембранных, так и цитоплазматических белков. Считается, что сами белковые цепи плотных контактов — это динамические структуры, которые постоянно разрушаются, обновляются и могут мобилизовать белки клаудины в ответ на физиологические или патологические воздействия [20]. Однако остается неясным, является ли межклеточное проникновение молекул следствием разделения трансклеточных димеров, разрыва белковых цепей или какого-либо другого пока неизвестного механизма. Интересно, что некоторые патогенные микроорганизмы, включая бактерии и вирусы, приобрели способность проходить через межклеточные соединения, разрушая клаудины и другие структуры белковых цепей плотных контактов, которые обеспечивают структурную целостность эпителиального слоя. Например, *Clostridium perfringens* выделяет токсин, связывающий клаудины 3 и 4, а вирус гепатита С взаимодействует с клаудином 1 [21]. Сложная система работы эпителиального слоя и белковых цепей плотных контактов до сих пор остается предметом анализа, механизмы их взаимодействия с теми или иными агентами в большинстве случаев только предстоит изучить. При воспалительных заболеваниях кишечника наблюдаются не только изменения структуры слизистого слоя, но и эпителиального. Подавление экспрессии целого ряда белков плотных контактов происходит при развитии воспалительных заболеваний кишечника [22]. Примечательно, что в некотором роде схожей структурой обладает гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого может нарушаться у пациентов с метаболическими расстройствами, что приводит к снижению когнитивных функций [23], несмотря на то, что гематоэнцефалический барьер, в отличие от кишечного, обладает очень низкой пиноцитарной активностью.

4. Иммунологическая защита

Известно, что кишечник — еще и самый большой орган иммунной системы. Под слоем эпителиальных клеток представлен полноценный пул иммунокомпетентных клеток для индукции антиген-специфического ответа [24]. Адаптивная иммунная система секретирует в просвет кишечника эффекторные факторы, предотвращающие прикрепление патогенов и их проникновение в слизистую. Иными словами, работа иммунной системы кишечника с просветными антигенами начинается уже в слизистом слое. Иммунный барьер — один из самых сложно организованных, здесь беспрерывно идет работа с микроорганизмами, их компонентами. Его

состояние не менее важно, чем состояние слизистой или эпителия и, разумеется, тесно коррелирует с их благополучием [25].

5. Васкулярный барьер

Помимо перечисленных сравнительно недавно стали выделять еще один барьер — сосудистое русло. Наблюдая за функциональным сходством между гематоэнцефалическим барьером и кишечным барьером, Spadoni I, et al. предположили, что схожая структура в кишечнике может быть ответственна за предотвращение транслокации бактерий или микробных компонентов, сумевших пробраться через все предшествующие барьеры [26, 27], и именовали ее “кишечно-сосудистым барьером”. Кровеносные капилляры связаны с перипитами и кишечными глиальными клетками и образуют “кишечно-сосудистую единицу”. Мыши, лишенные этой структуры, погибают от массивного разрушения эпителиального слоя кишки и молниеносного сепсиса [28]. Когда эндотелий не поврежден, возможна диффузия через него небольших молекул. Но при его разрушении, например, инфекции *Salmonella enterica* серовара *Typhimurium*, которая разрушает кишечечно-сосудистый барьер, становится возможной транслокация более крупных молекул. Однако впоследствии они обнаруживаются только в печени, но не детектируются в селезенке [27]. Таким образом, уже за пределами кишечной стенки включается печень — очередной барьер на пути проникновения бактерий в системный кровоток.

Современный взгляд на клиническую значимость и возможности определения степени проницаемости кишечного барьера

С феноменом кишечной проницаемости наиболее близко и хорошо знакомы гепатологи. Это и не удивительно, печень берет на себя удар в случае несостоятельности кишечного барьера. Несмотря на то, что в печени микроорганизмы не персистируют, даже у здоровых людей она подвергается воздействию следовых количеств бактериальных рибонуклеиновых кислот или ЛПС [29, 30], выступая при этом щитом и противодействуя их распространению. Вместе с тем, возможности печени далеко не бесконечны, особенно в условиях воздействия других факторов. Массивный приток микробных компонентов активирует взаимодействующие с ними рецепторы, которые в большом количестве представлены в печени. Это запускает процессы воспаления, фактически, локальный воспалительный шторм, что может индуцировать развитие фиброза печени [31, 32]. Для развития неалкогольной жировой болезни печени нужен “двойной удар”, первый из которых — накопление липидов в печени. Второй — воспаление.

В ряде клинических исследований с применением теста с лактулозой и маннитолом было пока-

зано нарастание кишечной проницаемости у пациентов со стеатозом и еще более высокая проницаемость при развитии стеатогепатита [33, 34]. Также хорошо известно, что синдром избыточного бактериального роста, иными словами, нарушение микробного барьера, ассоциирован с прогрессированием заболеваний печени [35]. Особенно выраженным повышением кишечной проницаемости становится при развитии цирроза [36], причем степень бактериальной транслокации в этом случае достоверно и явно нарастает с прогрессированием цирротического поражения печени [37], а уровни бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты могут служить независимым предиктором смертности в этой когорте пациентов [38]. Сама по себе бактериальная транслокация является фундаментальной основой развития осложнений цирроза печени. Бактериальная транслокация, циркуляция ЛПС стимулируют развитие гепаторенального синдрома [39], спонтанного бактериального перитонита [38], печеночной энцефалопатии [40]. Кроме того, ЛПС стимулирует высвобождение фактора VIII и фактора фон Виллебранда, что делает его потенциальным участником в развитии тромбозов воротной вены [41]. При заболевании, ярко отражающем изменение кишечной проницаемости, — целиакии, часто наблюдается также поражение печени [42].

Возникает вопрос: есть ли в медицинском арсенале метод, позволяющий достоверно судить о выраженности проницаемости кишечной стенки? Одним из давно используемых неинвазивных тестов для измерения ее проницаемости является тест с неметаболизируемыми сахарами разного размера, например, маннитолом и лактулозой. В течение 6–12 ч после перорального употребления измеряется их экскреция с мочой. Считается, что за первые 6 ч возможна оценка проницаемости верхних отделов кишечника, в последующие часы — проксимальных отделов тонкой кишки или толстого кишечника. Соотношение сахаров различной молекулярной массы в моче отражает степень проницаемости [43]. Этот способ оценки наиболее изучен и давно используется в клинических исследованиях. Существуют и другие тесты, такие как тест с экскрецией этилендиаминтетрауксусной кислоты, полиэтиленгликоля, D-ксилозы. Важно отметить, что ни один из них не является абсолютно надежным или достаточно чувствительным, чтобы ввести его в широкую клиническую практику. Для функциональных проб с экскрецией с мочой неперевариваемых маркеров принципиальными будут моторика желудочно-кишечного тракта, а также, например, индивидуальные особенности роста и веса человека и распределения маркеров в организме.

Как потенциальный маркер проницаемости сегодня рассматривается также зонулин, белок, который модулирует кишечную проницаемость,

нарушая систему белков плотных контактов [44]. Уровень этого белка может повышаться как в крови, так и в кале у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в т.ч. с сахарным диабетом 1 типа, болезнью Крона, целиакией, а также заболеваниями, на первый взгляд, далекими от кишечника — шизофренией или хронической болезнью почек [44]. Тем не менее, требуется проведение более масштабных проспективных исследований для понимания значимости этого маркера в оценке проницаемости кишечника и возможности использования его в практике. В настоящее время нет теста, оценивающего проницаемость кишечной стенки, который можно было бы назвать золотым стандартом диагностики.

Роль проницаемости кишечной стенки в развитии метаболических нарушений и ССЗ

Имеет ли значение кишечная проницаемость в состоянии здоровья людей без аутоиммунных заболеваний, болезней печени или воспалительных заболеваний кишечника? Все большее число исследований сегодня свидетельствует о возможной роли состояния кишечника и нарушения его барьерных функций в развитии метаболических расстройств, эпидемий XXI века — ожирения, ССЗ, сахарного диабета 2 типа. Этот широкий круг патологий объединяет системное вялотекущее воспаление, или как сегодня его называют “воспаление, ассоциированное со старением” [45]. При проявлениях метаболического синдрома наблюдается, так называемая, метаболическая эндотоксемия [46, 47], фиксируется рост уровней компонентов бактериальных мембран в крови, в т.ч. высокая сывороточная активность ЛПС [48, 49]. А в недавнем исследовании у пациентов с синдромом раздраженного кишечника были обнаружены более высокие показатели проницаемости кишечной стенки в пожилом возрасте в сравнении с более молодыми пациентами. Подобная закономерность наблюдалась и в группе здоровых людей, однако после поправок на множественное сравнение разница оказалась незначимой [50].

В американском длительном исследовании, включившем >3300 тыс. человек, было убедительно показано, что наличие запора, независимо от всех других изучаемых факторов, ассоциировано со смертностью от всех причин, наступлением сердечно-сосудистых событий, ишемического инсульта [51]. Не исключено, что промежуточным звеном между этими состояниями может быть кишечная проницаемость, т.к. запор сам по себе ассоциирован с более высокими показателями проницаемости кишечника и системным вялотекущим воспалением [52]. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имеют достоверно высокую проницаемость кишечного барьера, имеют более высокий

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста:
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Liana K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500–1507
 2. Suzuki T. et al. «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci. 2008 Mar; 106(3): 469–77.
 3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats Dig Dis Sci. 1993;38:1441–1449.
 4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action?, Dig Dis Sci. 2004 Feb; 49(2): 202–9.
- Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 15193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (885) 993-04-15; info@promedcs.ru

ЛП-001831

риск развития ССЗ, что особенно выражено в отсутствии адекватного контроля и успешной терапии заболевания кишечника [53].

На небольшой когорте участников было зафиксировано значимое повышение уровня зонулина у пациентов с артериальной гипертонией [54]. Также есть свидетельства того, что при хронической сердечной недостаточности запускается порочный круг — нарушается нормальный сосудистый барьер, что приводит к еще большим концентрациям ЛПС и большей выраженности системного вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, усугубляет течение сердечной недостаточности [55, 56].

В последние годы активно обсуждается роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина (ТМА) и его оксида (ТМАО) в развитии атеросклероза [57]. В условиях *in vivo* было обнаружено, что их уровни зависят не только от представленности микроорганизмов, способных продуцировать ТМА, но и от степени проницаемости кишечного барьера [58]. Развитие у модельных животных гипертензии происходит именно на фоне повышения проницаемости кишечной стенки для ТМА [59]. Последний производится бактериями из L-карнитина, бетаина, холина, лецитина и даже антиоксиданта эрготионеина — довольно безопасных веществ, которые человек регулярно получает с пищей [60]. Иными словами, для повышения концентрации ТМА необходимо, как минимум, еще одно условие — в микробиоте должны быть в достаточной мере представлены бактерии, способные его производить.

Сравнительно недавно в метаанализе 19 проспективных исследований, в общей сложности включившем >19 тыс. человек, было показано, что уровень ТМАО ассоциируется со смертностью от всех причин. Однако в анализ были включены лица, которые уже находились в группе высокого риска, а анализ предшественников ТМАО не проводился; кроме того, в исследованиях, включенных в метаанализ, не всегда изучался характер питания [61].

Механизмы влияния ТМАО на организм человека до сих пор плохо изучены и в значительной мере носят характер предположений. ТМАО содержится в одном из главных компонентов самой здоровой, средиземноморской диеты — в рыбе [62]. Примечательно, что концентрация ТМАО в моче жителей Японии значительно выше, чем у жителей США, вместе с тем, в Японии выше продолжительность жизни, а в США — смертность от возраст-ассоциированных заболеваний [63]. Некоторые исследователи считают более правильным подходом измерение уровня ТМА, как предшественника ТМАО, т.к. возможно именно он оказывает токсическое воздействие, в т.ч. на кардиомиоциты [64]. Повышение концентрации ТМА и его негативное влияние может быть следствием высокой проницаемости кишечника в совокупности с чрезмерным

ростом бактерий, способных его продуцировать, большинство из которых считаются условными патогенами. В ряде научных работ, одна из которых была проведена авторами обзора, была обнаружена корреляция между ростом условно-патогенных бактерий в составе микробиоты и утолщением комплекса интима-медиа [65, 66]. В число кишечных патогенов, ассоциированных с атеросклерозом сонных артерий, вошел род *Serratia*, генетический материал которого, согласно результатам других исследований, обнаруживали непосредственно в атеросклеротических бляшках [67].

Накоплено немало данных о стимуляции и прогрессировании атеросклероза, эндотелиальной дисфункции на фоне воздействия ЛПС бактерий [68]. В исследовании Carnevale R, et al. была продемонстрирована миграция ЛПС кишечной *Escherichia coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий. Концентрация ЛПС в крови оказалась значительно выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с контролем, при этом ЛПС “дозозависимым” способом активировал toll-подобные рецепторы 4 типа в сонных артериях, запуская, тем самым, каскад воспалительных реакций. В последовательных срезах атеросклеротических бляшек после эндартерэктомии во всех образцах сонных артерий (полученных от 10 пациентов) с помощью иммуногистохимического анализа была обнаружена иммунореактивность к антителам ЛПС *Escherichia coli*. В работе измеряли и уровень зонулина, который также оказался достоверно выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с контрольной группой [69]. Показано, что помимо непосредственной активации процессов воспаления, ЛПС стимулирует отложение липидов за счет повышения экспрессии белка, связанного с дифференцировкой жировой ткани [68].

Примечательно, что подселение АроЕ-дефицитным мышам упомянутой ранее бактерии *Akkermansia muciniphila* ведет к уменьшению проницаемости кишечной стенки, снижению уровня метаболической эндотоксемии и выраженности атеросклеротического поражения сосудов [70]. Можно предположить, что нарушения барьеров, начиная с нарушения микробной защиты симбионтами и чрезмерного роста потенциально иммуногенных бактерий, и заканчивая патологиями сосудистого барьера, могут играть значимую роль в развитии ССЗ, которые остаются причиной смерти номер один во всем мире. Есть ли на сегодняшний день доказанные методы управления кишечной проницаемостью?

Коррекция кишечной проницаемости в профилактике хронических неинфекционных заболеваний

Число медицинских исследований, публикаций, журналов растет день ото дня. Многие озабочены поиском волшебных средств для продления

жизни и “полипилюли” для решения всех проблем. Но чаще всего в профилактике наибольшую эффективность демонстрируют те неспецифические методы, которые, пожалуй, известны всем, можно лишь видеть их под новым углом во всех более качественных исследованиях.

Так, не одно исследование показало повышение проницаемости кишечного барьера и рост уровня провоспалительных цитокинов при высокожировой диете или диете, богатой простыми углеводами [71–74]. Напротив, питание, богатое растительными волокнами, способствует продукции короткоцепочечных жирных кислот, нормализующих барьерную функцию кишечника и подавляющих воспаление как в кишечнике, так и на системном уровне [75, 76], оказывая профилактическое воздействие на развитие в т.ч. и ССЗ. Но, несмотря на очевидность рекомендаций, в мире, где четко прослеживается распространение привычек “западного образа жизни”, наблюдается низкое потребление растительных волокон. При рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения норме потребления клетчатки (30 г), подавляющее большинство стран “недоедает” положенных “пяти порций” растительных продуктов в день” [77, 78]. Критически важным в поддержании целостного барьера является также витамин D, который оказывает положительное влияние и на уменьшение выраженности системного вялотекущего воспаления, и на предупреждение развития метаболического синдрома [79, 80].

Физическая активность снижает уровни системного вялотекущего воспаления, более того, играет важную роль в поддержании нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера [81, 82], защищает человека от нейровоспаления и развития нейродегенеративных заболеваний. К сожалению, большинство пациентов не получают физических нагрузок в виде минимально рекомендуемых 150 мин/нед.

Распространенные сегодня нарушения сна, его фрагментация ведут к окислительному стрессу, вялотекущему системному воспалению, а затем и к метаболическим расстройствам [83]. Хроническая депривация сна может приводить к нарушениям работы кишечника; это было блестяще продемонстрировано в ряде работ соотечественника И. Н. Пигарева [84], и, возможно, служит объяснением механизмов влияния сна на метаболический статус.

Возможна ли медикаментозная коррекция проницаемости кишечной стенки?

Поскольку в настоящее время нет ни достаточно чувствительных методов для диагностики нарушений проницаемости кишечной стенки, ни однозначного понимания референсных значений

“нормальной проницаемости”, можно говорить только о феномене как о потенциальном звене в патогенезе заболеваний, но не об отдельной нозологии. Вместе с тем, оказалось, что есть возможность рассчитывать на плейотропные эффекты некоторых препаратов, назначаемых для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема противовоспалительных средств или при некоторых других состояниях. К таким препаратам относится ребамипид, индуктор простагландина E2. Препарат оказался эффективным в предупреждении повреждений слизистой при приеме двойной антиагрегантной терапии или монотерапии аспирином [85], а также нестероидной противовоспалительной терапии [86].

В ряде исследований было обнаружено, что ребамипид способен восстанавливать барьерную функцию кишечника на разных уровнях. В работе японских исследователей Yasuda-Onozawa Y, et al. было показано, что ребамипид значительно повышает продукцию муцина MUC-2 в культурах клеток и, таким образом, может способствовать восстановлению слизистого барьера кишечника [87]. *In vivo* [88] Lai Y, et al. был показан положительный эффект препарата и на следующем “уровне” — эпителиального барьера: ребамипид, по данным электронной микроскопии у животных моделей с аспирином-индуцированным поражением кишечника, оказался способен восстанавливать сети белков плотных контактов. Восстановление структуры микроворсинок эпителиального слоя наблюдалось у животных моделей с поражением ее после применения диклофенака [89]. Примечательно, по данным анализа Akagi Sh, et al. ребамипид может восстанавливать целостность барьера и в самом начале желудочно-кишечного тракта [90], снижая выраженность химиотерапевтического орального мукозита, что позволяет рассматривать препарат как потенциальный протектор барьерных функций слизистых.

Заключение

В Древней Греции, до того, как медицинское сообщество пришло к пониманию базовых принципов физиологии организма, считалось, что заболевания возникают “из живота”, подразумевая, что причиной развития болезней является нарушение баланса переваривания и работы желудочно-кишечного тракта. Позже узнали о самом существовании и фундаментальных механизмах развития различных хронических заболеваний. Теория была забыта. Но что, если отчасти древние греки были правы, и “все болезни начинаются в кишечнике”? Возможно, именно проницаемость кишечного барьера является тем самым связующим звеном между изменениями биоты, нарушениями питания, западным образом жизни и развитием хронических неинфекционных заболеваний.

Современные исследования проницаемости кишечной стенки и ее роли в развитии хронических неинфекционных заболеваний пока не дают возможности однозначно судить о барьерной дисфункции, как о ключевом факторе в развитии этих заболеваний. Тем не менее, они позволяют предположить ее существен-

ный вклад и потенциальную важность профилактики феномена, особенно у отдельных групп пациентов.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:799-809. doi:10.1038/nri2653.
2. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:478-85. doi:10.1038/nri1373.
3. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012;489:231-41. doi:10.1038/nature11551.
4. Moreira AP, Teixeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012;108:801-9. doi:10.1017/S0007114512001213.
5. Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkhiv.* 2016;88:135-42. (In Russ.) Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив.* 2016;88:135-42. doi:10.17116/terarkh2016889135-142.
6. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, et al. Intestinal microbiota: relationship to age-associated diseases (review of literature). *Klin Lab Diagn.* 2019;64:250-6. (In Russ.) Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О. и др. Кишечная микробиота: связь с возраст-ассоциированными заболеваниями (обзор литературы). *Клин Лаб Диагн.* 2019;64:250-6. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-4-250-256.
7. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0210016. doi:10.1371/journal.pone.0210016.
8. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:479-93. doi:10.1111/apt.14201.
9. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:156-64. doi:10.1001/jama.2018.20046.
10. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26:611-9 e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.09.008.
11. Cheng S, Ma X, Geng S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Beneficially Regulates Intestinal Mucosal Autophagy and Alleviates Gut Barrier Injury. *mSystems.* 2018;3. doi:10.1128/mSystems.00137-18.
12. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med.* 2018;50:e450. doi:10.1038/emmm.2017.282.
13. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease. *Trends Mol Med.* 2011;17:584-93. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.011.
14. Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med (Berl).* 2017;95:927-34. doi:10.1007/s00109-017-1557-x.
15. Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, et al. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:431231. doi:10.1155/2013/431231.
16. Wenzel UA, Magnusson MK, Rydstrom A, et al. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis. *PLoS One.* 2014;9:e100217. doi:10.1371/journal.pone.0100217.
17. Fu J, Wei B, Wen T, et al. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:1657-66. doi:10.1172/JCI45538.
18. Rajilic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, et al. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:481-8. doi:10.1097/MIB.0b013e31827fec6d.
19. Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2420-8. doi:10.1038/ajg.2010.281.
20. Van Itallie CM, Tietgens AJ, Anderson JM. Visualizing the dynamic coupling of claudin strands to the actin cytoskeleton through ZO-1. *Mol Biol Cell.* 2017;28:524-34. doi:10.1091/mbc.E16-10-0698.
21. Beier LS, Rossa J, Woodhouse S, et al. Use of Modified *Clostridium perfringens* Enterotoxin Fragments for Claudin Targeting in Liver and Skin Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20. doi:10.3390/ijms20194774.
22. Ahmad R, Sorrell MF, Batra SK, et al. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. *Mucosal Immunol.* 2017;10:307-17. doi:10.1038/mi.2016.128.
23. Takechi R, Lam V, Brook E, et al. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:399. doi:10.3389/fnagi.2017.00399.
24. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:667-85. doi:10.1038/nri3738.
25. Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Front Immunol.* 2019;10:1873. doi:10.3389/fimmu.2019.01873.
26. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:761-73. doi:10.1038/nri.2017.100.
27. Spadoni I, Pietrelli A, Pesole G, et al. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. *Gut Microbes.* 2016;7:540-8. doi:10.1080/19490976.2016.1239681.
28. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015;350:830-4. doi:10.1126/science.1250135.
29. Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312:G413-9. doi:10.1152/ajpgi.00361.2016.
30. Etienne-Mesmin L, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT, et al. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease.

- Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2:584-604. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.04.007.
31. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:452-62. doi:10.1016/j.matbio.2017.11.011.
 32. Wree A, Broderick L, Canbay A, et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:627-36. doi:10.1038/nrgastro.2013.149.
 33. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, et al. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:641-56. doi:10.1080/17474124.2018.1481747.
 34. Giorgio V, Miele L, Principessa L, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis.* 2014;46:556-60. doi:10.1016/j.dld.2014.02.010.
 35. Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:412-25. doi:10.1038/nrgastro.2016.85.
 36. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol.* 2015;7:425-42. doi:10.4254/wjh.v7.i3.425.
 37. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197-209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
 38. Chen Y, Guo J, Shi D, et al. Ascitic Bacterial Composition Is Associated With Clinical Outcomes in Cirrhotic Patients With Culture-Negative and Non-neutrocytic Ascites. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:420. doi:10.3389/fcimb.2018.00420.
 39. Huang LT, Hung JF, Chen CC, et al. Endotoxemia exacerbates kidney injury and increases asymmetric dimethylarginine in young bile duct-ligated rats. *Shock.* 2012;37:441-8. doi:10.1097/SHK.0b013e318244b787.
 40. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375:1660-70. doi:10.1056/NEJMr1600561.
 41. Violi F, Lip GY, Cangemi R. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis. *Haematologica.* 2016;101:e162-3. doi:10.3324/haematol.2015.139972.
 42. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:33-40. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
 43. Wang L, Llorente C, Hartmann P, et al. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *J Immunol Methods.* 2015;421:44-53. doi:10.1016/j.jim.2014.12.015.
 44. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:25-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
 45. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140:900-17. doi:10.1016/j.cell.2010.02.034.
 46. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:207-15. doi:10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
 47. Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:78-85. doi:10.1097/MOL.0b013e3182835b4431.
 48. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012;482:179-85. doi:10.1038/nature10809.
 49. Kallio KA, Hatonen KA, Lehto M, et al. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol.* 2015;52:395-404. doi:10.1007/s00592-014-0662-3.
 50. Wilms E, Troost FJ, Elizalde M, et al. Intestinal barrier function is maintained with aging — a comprehensive study in healthy subjects and irritable bowel syndrome patients. *Sci Rep.* 2020;10:475. doi:10.1038/s41598-019-57106-2.
 51. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019;281:114-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
 52. Sket R, Treichel N, Debevec T, et al. Hypoxia and Inactivity Related Physiological Changes (Constipation, Inflammation) Are Not Reflected at the Level of Gut Metabolites and Butyrate Producing Microbial Community: The PlanHab Study. *Front Physiol.* 2017;8:250. doi:10.3389/fphys.2017.00250.
 53. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013;62:689-94. doi:10.1136/gutjnl-2012-303285.
 54. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018;132:701-18. doi:10.1042/CS20180087.
 55. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J.* 2014;35:426-30. doi:10.1093/eurheartj/eh271.
 56. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology.* 2012;157:80-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
 57. Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23:2343-50. doi:10.1111/jcmm.14195.
 58. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition.* 2018;54:33-9. doi:10.1016/j.nut.2018.03.004.
 59. Jaworska K, Huc T, Samborowska E, et al. Hypertension in rats is associated with an increased permeability of the colon to TMA, a gut bacteria metabolite. *PLoS One.* 2017;12:e0189310. doi:10.1371/journal.pone.0189310.
 60. Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi:10.3390/nu10101398.
 61. Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947.
 62. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, et al. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128:229-38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
 63. Gibson R, Lau CE, Loo RL, et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: the International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):919. doi:10.1093/ajcn/nqz293.
 64. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, et al. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins (Basel).* 2019;11(9):490. doi:10.3390/toxins11090490.
 65. Kashtanova DA, Tkacheva ON, Doudinskaya EN, et al. Gut Microbiota in Patients with Different Metabolic Statuses: Moscow Study. *Microorganisms.* 2018;6(4):98. doi:10.3390/microorganisms6040098.
 66. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4592-8. doi:10.1073/pnas.1011383107.

67. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, et al. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2014;6:10. doi:10.3402/jom.v6.23408.
68. Wang J, Si Y, Wu C, et al. Lipopolysaccharide promotes lipid accumulation in human adventitial fibroblasts via TLR4-NF-kappaB pathway. *Lipids Health Dis.* 2012;11:139. doi:10.1186/1476-511X-11-139.
69. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep.* 2018;8:3598. doi:10.1038/s41598-018-22076-4.
70. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation.* 2016;133:2434-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
71. Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep.* 2019;9:12294. doi:10.1038/s41598-019-48749-2.
72. Hamilton MK, Boudry G, Lemay DG, et al. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308:G840-51. doi:10.1152/ajpgi.00029.2015.
73. Araujo JR, Tomas J, Brenner C, et al. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 2017;141:97-106. doi:10.1016/j.biochi.2017.05.019.
74. Shi C, Li H, Qu X, et al. High fat diet exacerbates intestinal barrier dysfunction and changes gut microbiota in intestinal-specific ACF7 knockout mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:537-45. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.100.
75. Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, et al. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One.* 2019;14:e0220642. doi:10.1371/journal.pone.0220642.
76. Chambers ES, Preston T, Frost G, et al. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8.
77. Quagliani D, Felt-Gunderson P. Closing America's Fiber Intake Gap: Communication Strategies From a Food and Fiber Summit. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11:80-5. doi:10.1177/1559827615588079.
78. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World Health Organization advocates for a healthy diet for all: Global perspective. *J Res Med Sci.* 2016;21:44. doi:10.4103/1735-1995.183994.
79. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3:294-302. doi:10.1177/2050640615572176.
80. Eslamian G, Ardehali SH, Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, et al. Association of intestinal permeability with admission vitamin D deficiency in patients who are critically ill. *J Investig Med.* 2019;0:1-6. doi:10.1136/jim-2019-001132.
81. Phillips C, Fahimi A. Immune and Neuroprotective Effects of Physical Activity on the Brain in Depression. *Front Neurosci.* 2018;12:498. doi:10.3389/fnins.2018.00498.
82. Malkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation.* 2019;16:15. doi:10.1186/s12974-019-1403-x.
83. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep.* 2016;6:35405. doi:10.1038/srep35405.
84. Pigarev IN, Pigareva ML. Progress of sleep studies in the age of electrophysiology. The visceral theory of sleep. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118:5-13. (In Russ.) Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Прогресс в изучении сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна. Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118:5-13. doi:10.17116/jnevro2018118425.
85. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1885-90. doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
86. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep.* 2019;9:11696. doi:10.1038/s41598-019-48173-6.
87. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16:8216-22. doi:10.3892/mmr.2017.7647.
88. Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of beta-Catenin. *PLoS One.* 2015;10:e0132031. doi:10.1371/journal.pone.0132031.
89. Diao L, Mei Q, Xu JM, et al. Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1059-66. doi:10.3748/wjg.v18.i10.1059.
90. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:16. doi:10.1186/s40780-019-0146-2.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А., Мильто А. С., Наумов А. В., Стражеско И. Д., Воробьева Н. М., Дудинская Е. Н., Малая И. П., Крылов К. Ю., Тюхменев Е. А., Розанов А. В., Остапенко В. С., Маневич Т. М., Щедрина А. Ю., Семенов Ф. А., Мхитарян Э. А., Ховасова Н. О., Ерусланова Е. А., Котовская Н. В., Шарашкина Н. В.

Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), представляет особую угрозу людям пожилого и старческого возраста. Профилактические мероприятия в отношении людей пожилого и старческого возраста должны охватывать три области: 1) профилактику собственно инфицирования вирусом, 2) сохранение функционального статуса и профилактику гериатрических синдромов, включая использование мер социальной поддержки, 3) контроль коморбидных состояний. Клиническая картина COVID-19 у пациентов старшего возраста может быть атипичной, при этом легкость симптомов (отсутствие лихорадки, кашля, одышки) может не соответствовать тяжести прогноза. Делирий может быть первой манифестацией COVID-19, что требует особой тщательности его скрининга. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 должно включать мероприятия по профилактике делирия, выявлению и коррекции нарушения питания (мальнутриции). Риск нарушения питания с развитием саркопении повышается при госпитализации пациента, особенно при помещении на искусственную вентиляцию легких, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в период госпитализации, в дальнейшем ускоряет прогрессирование старческой астении и снижает качество жизни. Гериатрическая оценка является краеугольным камнем

определения тактики ведения пациента пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пожилой и старческий возраст, старческая астения, делирий, недостаточность питания, гериатрическая оценка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/06-2020

Принята к публикации 04/06-2020



Для цитирования: Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А., Мильто А. С., Наумов А. В., Стражеско И. Д., Воробьева Н. М., Дудинская Е. Н., Малая И. П., Крылов К. Ю., Тюхменев Е. А., Розанов А. В., Остапенко В. С., Маневич Т. М., Щедрина А. Ю., Семенов Ф. А., Мхитарян Э. А., Ховасова Н. О., Ерусланова Е. А., Котовская Н. В., Шарашкина Н. В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: eruslanova_ka@rgnkc.ru

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Алексанян Л. А. — д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-методической работе ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8075-2389, Мильто А. С. — д.м.н., главный врач ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3367-467X, Наумов А. В. — д.м.н., зав. лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры болезней старения ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6253-621X, Стражеско И. Д. — к.м.н., зам. директора по трансляционной медицине, зав. лабораторией трансляционных исследований в геронтологии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Воробьева Н. М. — д.м.н., зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6021-7864, Дудинская Е. Н. — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Малая И. П. — к.м.н., с.н.с. лаборатории трансляционных исследований в геронтологии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5964-5725, Крылов К. Ю. — врач-анестезиолог-реаниматолог ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1807-7546, Тюхменев Е. А. — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим отделением ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4934-5846, Розанов А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5313-2715, Остапенко В. С. — к.м.н., зав. отделением гериатрической терапии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ассистент кафедры болезней старения ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-1222-3351, Маневич Т. М. — зав. отделением гериатрической неврологии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2196-1068, Щедрина А. Ю. — зав. отделением гериатрической кардиологии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3981-4031, Семенов Ф. А. — зав. отделением анестезиологии-реаниматологии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3406-5123, Мхитарян Э. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2597-981X, Ховасова Н. О. — к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3066-4866, Ерусланова Е. А. — м.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0048-268X, Котовская Н. В. — врач-психиатр ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, аспирантка кафедры психиатрии РУДН, ORCID: 0000-0001-6792-8418, Шарашкина Н. В. — с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6465-4842].

Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics

Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Aleksanyan L. A., Milto A. S., Naumov A. V., Strazhesko I. D., Vorobyeva N. M., Dudinskaya E. N., Malaya I. P., Krylov K. Yu., Tyukhmenov E. A., Rozanov A. V., Ostapenko V. S., Manevich T. M., Shchedrina A. Yu., Semenov F. A., Mkhitarian E. A., Khovasova N. O., Yeruslanova E. A., Kotovskaya N. V., Sharashkina N. V.

A novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) is especially dangerous for elderly and senile patients. Preventive measures for elderly people should cover three areas: 1) direct prevention of the viral infection, 2) preservation of the functional status and prevention of geriatric syndromes, including the use of social support measures, 3) control of comorbidities. The clinical pattern of COVID-19 in older patients may be atypical, while the mildness of symptoms (no fever, cough, shortness of breath) may not correspond to the severity of the prognosis. Delirium may be the first manifestation of COVID-19, which requires special care in its screening. Management of elderly and senile patients with COVID-19 should include measures for delirium prevention, the detection and improvement of nutrition. The risk of malnutrition with sarcopenia increases with hospitalization of a patient, especially when using artificial ventilation, is associated with an unfavorable prognosis during hospitalization, accelerates the progression of senile asthenia and reduces the quality of life. Geriatric assessment is the cornerstone of determining the management of an elderly patient.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, elderly and senile age, senile asthenia, delirium, malnutrition, geriatric assessment.

Relationships and Activities: none.

Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Aleksanyan L. A. ORCID: 0000-0002-8075-2389, Milto A. S. ORCID: 0000-0003-3367-467X, Naumov A. V. ORCID: 0000-0002-6253-621X, Strazhesko I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Vorobyeva N. M. ORCID: 0000-0002-6021-7864, Dudin-

skaya E. N. ORCID: 0000-0001-7891-6850, Malaya I. P. ORCID: 0000-0001-5964-5725, Krylov K. Yu. ORCID: 0000-0002-1807-7546, Tyukhmenov E. A. ORCID: 0000-0003-4934-5846, Rozanov A. V. ORCID: 0000-0002-5313-2715, Ostapenko V. S. ORCID: 0000-0003-1222-3351, Manevich T. M. ORCID: 0000-0002-2196-1068, Shchedrina A. Yu. ORCID: 0000-0002-3981-4031, Semenov F. A. ORCID: 0000-0002-3406-5123, Mkhitarian E. A. ORCID: 0000-0003-2597-981X, Khovasova N. O. ORCID: 0000-0002-3066-4866, Yeruslanova E. A. ORCID: 0000-0003-0048-268X, Kotovskaya N. V. ORCID: 0000-0001-6792-8418, Sharashkina N. V. ORCID: 0000-0002-6465-4842.

*Corresponding author: eruslanova_ka@rgnkc.ru

Received: 01/06-2020

Accepted: 04/06-2020

For citation: Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Aleksanyan L. A., Milto A. S., Naumov A. V., Strazhesko I. D., Vorobyeva N. M., Dudinskaya E. N., Malaya I. P., Krylov K. Yu., Tyukhmenov E. A., Rozanov A. V., Ostapenko V. S., Manevich T. M., Shchedrina A. Yu., Semenov F. A., Mkhitarian E. A., Khovasova N. O., Yeruslanova E. A., Kotovskaya N. V., Sharashkina N. V. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2601

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗЭП — зондовое энтеральное питание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ПЭП — препараты перорального энтерального питания, РААС — блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФА — физическая активность, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, COVID-19 — Coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), является вызовом системам здравоохранения всех стран мира и представляет особую угрозу людям пожилого и старческого возраста.

SARS-CoV-2 отличается от других вирусов, вызывающих заболевания верхних дыхательных путей, высокой вирулентностью. При равной вероятности встречи с вирусом люди пожилого и старческого возраста характеризуются более тяжелым течением заболевания по сравнению с молодыми людьми. Уже первые данные из Китая указывали на колоссальные различия смертности в зависимости от возраста — 0,2-0,4% в возрасте до 50 лет, 1,3 — 50-59 лет, 3,6% — 60-69 лет, 14,3% — 80 лет и старше [1, 2]. В Италии, где 23% населения старше 65 лет, 89% случаев смерти от COVID-19 приходится на лиц старше 70 лет (31% в возрасте от 70 до 79 лет и 58% — старше 80 лет) [3, 4].

Средний срок от появления симптомов до смерти у лиц 70 лет и старше составляет 11,5 дней, в то время как у более молодых — 14 дней [5]. Риск тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов у пациентов старших возрастных групп связаны со снижением функций иммунной системы, происходящих с возрастом, снижением физиологических резервов, полиморбидностью.

Данный документ сфокусирован на особенностях профилактики, диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Профилактические меры у пациентов пожилого и старческого возраста в период распространения COVID-19

Профилактические мероприятия в отношении людей пожилого и старческого возраста должны охватывать три ключевых взаимосвязанных аспекта: 1) профилактика собственно инфицирования вирусом, 2) сохранение функционального статуса и про-

филактика гериатрических синдромов, включая использование мер социальной поддержки, 3) контроль коморбидных состояний.

Профилактика инфицирования

Самоизоляция, социальное дистанцирование и соблюдение правил личной гигиены являются важнейшими компонентами профилактики инфицирования (таблица 1). В условиях изоляции во время карантина люди пожилого и старческого возраста, особенно со снижением когнитивных функций/деменцией, могут становиться более тревожными, раздраженными, беспокойными. В этих условиях особое значение для их состояния играет социальная поддержка, поддержка со стороны семьи и работников здравоохранения. Необходимо простыми словами и на простых примерах ясно доносить до людей пожилого возраста с и без когнитивных нарушений, каким образом можно снизить риск заражения. Полезно визуальное представление информации.

Организациям, в коллективах которых работают люди пожилого возраста, рекомендуется перевести сотрудников пожилого возраста на удаленную работу. В медицинских организациях, оказывающих помощь пациентам пожилого и старческого возраста, в домах престарелых следует неукоснительно соблюдать противоэпидемические и санитарные меры.

Сохранение функционального статуса и профилактики гериатрических синдромов

В период распространения COVID-19 людям старшего возраста необходимо соблюдать основополагающие меры по сохранению своего здоровья и функционального статуса. Для поддержания функционального статуса, профилактики саркопении необходимо рекомендовать пожилым людям максимально возможную физическую активность (ФА), продолжение в домашних условиях физических упражнений, направленных на укрепление мышечной силы, выносливости и равновесия, в т.ч. с использованием видеоуроков по физическим упражнениям для пожилых.

Питание пожилого человека должно быть полноценным с обязательным потреблением продуктов, содержащих белок, в каждый прием пищи; употребление жидкости не менее 1,5 л в сут. [6-8]. Важна организация безопасного быта для предотвращения падений. Общий ориентир по энергетической ценности рациона для людей пожилого возраста составляет 30 ккал/кг массы тела/сут., потребность в белке у здорового пожилого человека 1,0 г (1,0-1,2 г) на кг массы тела в сутки. Для обеспечения потребностей пациентов в энергии и белке, а также в важнейших микронутриентах (витамин Д), целесообразно применять препараты перорального энтерального питания (ПЭП) [6-8] в качестве дополнения к обычной пище. Эта рекомендация

Таблица 1

Памятка для людей пожилого и старческого возраста для предупреждения инфицирования COVID-19

- Не выходите на улицу, не посещайте общественные места, не пользуйтесь общественным транспортом.
- Воздержитесь от визитов к родственникам и друзьям, и наоборот — визитов родственников и друзей к Вам.
- Обязательно поддерживайте контакты с родственниками и друзьями с использованием современных средств связи.
- Если Вы вышли на улицу или находитесь в общественном месте, соблюдайте дистанцию не менее 1,5-2 метров от других людей.
- Тщательно мойте руки с мылом, намыливайте не менее 20 сек, особенно — после возвращения с улицы, используйте специальные антисептики для рук, не трогайте лицо руками.
- При появлении симптомов (температура, сухой кашель, затрудненное дыхание), вызывайте врача на дом, но не идите в поликлинику.
- Обратитесь в социальную службу за помощью при необходимости покупки продуктов питания и лекарств.

особенно актуальна для пациентов со старческой астенией с риском мальнутриции.

У здоровых людей пожилого и старческого возраста рекомендуется восполнять дефицит отдельных микронутриентов с помощью пищевых добавок и/или лекарственных средств в случаях, если этот дефицит подтвержден клиническими и/или лабораторными данными [7, 8]. В других случаях содержание микронутриентов в ежедневном рационе лиц пожилого и старческого возраста должно соответствовать нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для лиц пожилого и старческого возраста. Обычно в периоды распространения сезонных вирусных инфекций нередко обсуждается использование витаминсодержащих добавок с целью профилактики и/или уменьшения негативных последствий заболевания. Следует признать неубедительность данных об их эффективности [8].

Согласно клиническим рекомендациям “Старческая астения” у пациентов пожилого и старческого возраста следует уделить особое внимание коррекции дефицита витамина Д с целью профилактики падений, переломов, а также в комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы и хронического болевого синдрома, которые могут обостриться в период самоизоляции/карантина [9]. Дефицит витамина Д широко распространен в российской популяции лиц пожилого и старческого возраста [10].

В условиях распространения COVID-19 потенциальная роль дефицита витамина Д обсуждается в контексте многих факторов, наиболее важным из которых является тот, что большое количество случаев смерти при COVID-19 наблюдается у полимор-

бидных пациентов старшего возраста, т.е. при состояниях, ассоциированных с более низкой концентрацией 25(OH)D [11].

Витамин Д является важным модулятором функционирования иммунной системы человека. Дефицит витамина Д ассоциирован с высокой активностью воспаления [11-13] и может вносить непосредственный вклад в развитие острого респираторного дистресс синдрома, который является одной из ведущих причин смерти пациентов с COVID-19 [14, 15].

Механизмы, благодаря которым, витамин Д потенциально может снизить риск заражения и облегчить течение заболевания, включают стимуляцию продукции кателицидинов (семейство антимикробных белков, которые главным образом обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов) и дефензинов (катионные пептиды иммунной системы, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и безоболочечных вирусов), которые могут подавлять скорость репликации вируса, а также снижение уровня провоспалительных цитокинов (ключевой механизм поражения легочной ткани при COVID-19) и повышение уровня противовоспалительных цитокинов [11]. Ряд экспертов рекомендуют рассмотреть в период распространения COVID-19 с целью профилактики заражения назначение витамина Д в дозе 10000 МЕ/сут. на несколько недель для того, чтобы быстро поднять его концентрацию в сыворотке, а затем через месяц перейти на поддерживающую дозу 5000 МЕ/сут. Цель — достичь концентрации 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л), что несколько превышает традиционный порог (30 нг/мл), который рекомендуется поддерживать при назначении витамина Д [16]. Рассматривается и назначение нагрузочных доз 200000-300000 ЕД и применение более высоких поддерживающих доз для снижения тяжести заболевания [16]. Для подтверждения указанных рекомендаций необходимо проведение рандомизированных контролируемых и больших популяционных исследований с целью оценки эффективности такого вмешательства.

Социальная поддержка

Люди пожилого и старческого возраста нуждаются в социальной поддержке и помощи. Вынужденное, но необходимое ограничение социальных контактов может отрицательно сказаться на психоэмоциональном и функциональном статусе пожилого человека. Помощь социальных служб и волонтеров важна, но должна быть безопасной. Социальные работники и волонтеры должны помнить о том, что они могут быть потенциальными носителями вируса и предпринимать все меры для предотвращения заражения пожилого человека, которому они оказывают помощь. Для обеспечения безопасности рекомендуется использование средств индивиду-

альной защиты (маски, перчатки), обеспечивать бесконтактную передачу продуктов или предметов.

Родственникам пожилых людей необходимо как можно чаще общаться с ними с использованием современных возможностей связи: по телефону, интернету.

Ведение коморбидных заболеваний

В период самоизоляции в силу изменения режима привычной активности, психоэмоционального стресса у пациентов пожилого и старческого возраста возможна декомпенсация течения хронических заболеваний. Следует информировать об этом пациента и мотивировать строго соблюдать рекомендации по приему лекарственных препаратов.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП)), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), болевой синдром вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата являются наиболее распространенными коморбидными состояниями у пациентов пожилого и старческого возраста. Следует отметить, что многие из этих заболеваний рассматриваются в качестве факторов риска неблагоприятного течения COVID-19.

АГ. Следует рекомендовать продолжение приема антигипертензивных препаратов, ориентируясь на целевой диапазон артериального давления (АД) 130-139/70-79 мм рт.ст. у пациентов пожилого и старческого возраста без старческой астении. У пациентов со старческой астенией также следует продолжить антигипертензивную терапию с учетом индивидуального целевого уровня АД, определенного с учетом функционального статуса пациента [17].

ИБС. У пациентов с ИБС следует продолжить ранее подобранную терапию, включая прием статинов, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторов, антитромбоцитарных препаратов. В случае заражения коронавирусной инфекцией и назначении лопинавира/ритонавира следует помнить о возможности развития лекарственных взаимодействий, и не назначать его совместно с клопидогрелем, тикагрелором, ивабрадином, ранолазином, симвастатином. При назначении лопинавира/ритонавира максимальная суточная доза розувастатина составляет 10 мг/сут., аторвастатина — 20 мг/сут., может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов. Для эзетимиба лекарственные взаимодействия с лопинавиrom/ритонавиром не описаны. При назначении гидроксихлорохина может потребоваться снижение дозы метопролола и небиволола [17].

ХСН. Следует продолжить назначенную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РААС), бета-адреноблокаторами. При назначении лопинавира/ритонавира может потребоваться кор-

рекция дозы валсартана, сакубитрила/валсартана, небиволола, метопролола. Не следует совместно назначать лопинавир/ритонавир с эплереноном [17].

Применение блокаторов РААС. Источником дискуссии о применении блокаторов РААС в период распространения COVID-19 стали данные о механизме проникновения вируса в клетку через рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту-2. Ведущие экспертные кардиологические сообщества подчеркивают, что в настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами. Рекомендуется продолжить терапию блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, ХСН, СД, хроническая болезнь почек). Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений. Назначение или отмена блокаторов производится РААС согласно стандартной клинической практике [18-20].

В отношении применения блокаторов РААС для у пациентов пожилого возраста (>65 лет) с АГ получены данные ретроспективного метаанализа о том, что прием блокаторов РААС был ассоциирован со снижением риска тяжелого течения COVID-19, в т.ч. со смертельным исходом, по сравнению с пациентами, которые не принимали антигипертензивной терапии [21, 22].

ФП. Пациентам с ФП рекомендуется продолжить прием оральных антикоагулянтов с соблюдением обычных мер предосторожности и контроля безопасности. Продолжение приема оральных антикоагулянтов в период угрозы заражения COVID-19 представляется особенно важным в виду высокой частоты тромботических осложнений, которые наблюдаются при этом заболевании, и их вклада в неблагоприятный прогноз. В виду риска развития лекарственных взаимодействий при назначении лопинавира/ритонавира не следует назначать его совместно с ривароксабаном. При совместном назначении с лопинавиром/ритонавиром апиксабан следует использовать в половинной дозе и не назначать в случаях, если показана доза 2,5 мг 2 раза/сут., дабигатран и варфарин назначать с осторожностью. Гидроксихлорохин не взаимодействует с перечисленными лекарственными препаратами [17, 23].

СД. Следует избегать избыточного снижения уровня глюкозы, особенно <3,9 ммоль/л. Целевой уровень гликемии для больных COVID-19 не установлен, в виду чего следует использовать стандартные целевые уровни гликемии для пациентов СД с учетом возраста и коморбидной патологии. Сле-

дует напомнить пациенту о необходимости строгого выполнения диетических рекомендаций, соблюдения питьевого режима, рекомендовать более частый контроль уровня глюкозы и ведение дневника самоконтроля [24].

ХОБЛ. Наличие ХОБЛ повышает риск развития тяжелой COVID-19 в 4,38 раз, курение — в 1,98 раза [25]. Имеются данные об ир-регуляции рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 никотином, что подтверждает важность отказа от курения. Рекомендации экспертных сообществ подчеркивают важность продолжения базисной терапии ХОБЛ. Постоянный прием глюкокортикостероидов (ГКС) при ХОБЛ не рекомендуется, однако у некоторых пациентов ингаляционные ГКС могут быть назначены при риске обострения, системные ГКС — коротким курсом (5-10 дней) при обострении заболевания. В настоящее время нет убедительных данных в пользу изменений рекомендаций по применению базисной терапии ХОБЛ у пациентов, не зараженных COVID-19. При заражении COVID-19 рекомендуется отменять системные ГКС и применять их только по витальным показаниям [26].

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В клинических рекомендациях “Старческая астения” [9] четко сформулированы положения о существенных ограничениях и противопоказаниях применения НПВП у пациентов пожилого и старческого возраста. Активно обсуждалось предположение, что применение НПВП в начале лечения COVID-19 может усугублять течение заболевания и возможно ассоциировать с неблагоприятными исходами. Предположение основывалось на предыдущем опыте ухудшения течения ветряной оспы и некоторых бактериальных инфекций при использовании ибупрофена и кетотифена, а также на том, что инструкции по применению НПВП содержат предупреждение о том, что их противовоспалительное действие может маскировать симптомы прогрессирования инфекции [27]. В настоящее время нет научных доказательств, устанавливающих связь между терапией ибупрофеном или другими НПВП и ухудшением COVID-19. Европейское медицинское агентство предполагает возможность использования НПВП при COVID-19 в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени, что полностью согласуется с положениями клинических рекомендаций “Старческая астения” [9, 28].

Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и защита слизистых оболочек. Учитывая необходимость приема атитромбоцитарных препаратов с целью вторичной профилактики у пациентов пожилого и старческого возраста в условиях COVID-19, вероятность обострения болевого синдрома в период самоизоляции с потребностью в краткосрочном применении НПВП, актуален

вопрос профилактики осложнений со стороны ЖКТ. С этой целью широко рекомендуется и используются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и ребамипид [29]. Однако применение ИПП лимитировано у пациентов пожилого и старческого возраста и в ряде случаев может рассматриваться их отмена [30]. Кроме того, ИПП не обеспечивают защиты от НПВП-индуцированных энтероколитов. В качестве альтернативы может быть использован ребамипид, являющийся средством выбора и при НПВП-индуцированной энтероколитии [29, 31]. Ребамипид восстанавливает защитный барьер не только слизистых ЖКТ, но и других слизистых оболочек, включая количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, а также обладает потенциалом для снижения воспаления в легких путем ингибирования эпидермального фактора роста и снижения содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа), способствует сохранению альвеолярного эпителия [32-35]. Эти данные дают возможность предполагать, что назначение ребамипида с целью лечения заболеваний ЖКТ/профилактики осложнений со стороны ЖКТ при назначении НПВП или антитромботической терапии, которая является неотъемлемой частью лечения пациентов с COVID-19.

Особенности клинической картины COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста

Для лиц старших возрастных групп характерна атипичность проявления многих заболеваний, и COVID-19 не является исключением. Атипичная клиническая картина может быть связана с физиологическими изменениями в органах и системах организма, происходящих с возрастом, старческой астенией, сопутствующими заболеваниями [36], а также неспособностью пожилого человека предоставить точную информацию вследствие когнитивного снижения. Ввиду атипичных проявлений заболевания, у пациентов пожилого и старческого возраста может быть затруднена диагностика COVID-19.

Лихорадка и другие симптомы

К числу типичных симптомов COVID-19 относятся лихорадка (наблюдается в 9 из 10 случаев), слабость, сухой кашель, одышка, снижение вкуса и обоняния, дискомфорт в грудной клетке, озноб, диарея [1]. Наиболее распространенные типичные симптомы, такие как лихорадка, могут отсутствовать у пожилых людей [5]. Более того, симптомы COVID-19 могут быть легкими и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза.

Лихорадка является наиболее частым симптомом COVID-19 и основным признаком для скрининга заболевших. При этом лихорадка отмечается более чем у 80% заболевших моложе 70 лет и только у 20-30% гериатрических пациентов [5, 37].

Лихорадка может быть недостаточно чувствительным признаком у пожилых людей, особенно при старческой астении, и часто отсутствует даже при серьезной инфекции в виду возраст-ассоциированного физиологического снижения пиретического ответа. В связи с этим считается целесообразным использовать у людей пожилого возраста более низкий порог уровня температуры тела для диагностики лихорадки.

Американское общество по инфекционным болезням рекомендует применять следующее определение лихорадки у пациентов пожилого и старческого возраста при измерении температуры тела во рту: однократное повышение температуры 37,8° С и выше, или 2 повторных повышения 37,2° С и выше, или повышение температуры на 1,3° С по сравнению с обычной температурой тела. Для температуры в подмышечной впадине может использоваться порог 37,3° С [38, 39].

Атипичные симптомы COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста включают делирий, падения, функциональное снижение, конъюнктивит. Могут наблюдаться тахипноэ, бред, тахикардия или снижение артериального давления [39, 40].

В виду атипичности проявлений COVID-19 пациенты пожилого возраста могут быть недооценены с точки зрения наличия у них этого заболевания и случайно помещены в обычное отделение, а не в специализированный стационар. Важно, чтобы медицинский персонал понимал возможность атипичных проявлений COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста.

Делирий у пациентов с COVID-19

У пациентов пожилого и старческого возраста развитие делирия может быть манифестацией любого инфекционного процесса, включая COVID-19 [41]. Делирий может наблюдаться у любого пациента старшего возраста с тяжелой инфекцией, респираторным дистресс-синдромом, при помещении в палату интенсивной терапии и на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Развитие делирия, особенно гиперактивной формы, может представлять собой дополнительные трудности и угрозы в контексте COVID-19. Стандартные нефармакологические меры профилактики и лечения делирия могут стать невозможным в условиях изоляции, при этом и сама изоляция может усугублять риск развития делирия и его течение.

В отношении делирия в условиях распространения COVID-19 актуальны две ключевые позиции. Во-первых, необходимо обеспечить высокое качество помощи и ухода, включая профилактику, раннее выявление и нефармакологическое ведение настолько, насколько это возможно в условиях системных мер противодействия распространению инфекции. Во-вторых, в условиях распространения COVID-19 риск причинения вреда другим людям

Таблица 2

Рекомендации по профилактике, выявлению и ведению делирия в условиях распространения COVID-19

1. Регулярный скрининг делирия в группах риска с использованием рекомендованных инструментов (приложение 1).
2. Профилактика делирия путем уменьшения его триггеров. Профилактические меры включают: регулярную ориентацию пациента в его личности, во времени и пространстве, профилактику запоров, лечение боли, раннее выявление и лечение инфекции (в т.ч., и суперинфекции у пациента, болеющего COVID-19), адекватная оксигенация, профилактика задержки мочи, пересмотр лекарственных назначений.
3. При поведенческих нарушениях необходимо прежде всего оценить и провести коррекцию прямых причин развития делирия (боль, задержка мочи, запор и т.д.). При неэффективности этих мер или необходимости более быстрого контроля ситуации для снижения риска для пациента или окружающих может потребоваться более ранний, чем обычно переход к фармакологическому лечению.
4. При назначении быстро действующих транквилизаторов необходимо мониторировать развитие нежелательных эффектов, состояние жизненных функций (ЧДД, SpO₂, АД, частота сердечных сокращений), уровень гидратации и сознания, по крайней мере, каждый час до тех пор, пока не будет убежденности в их стабильности. Следует помнить о том, что бензодиазепины угнетают дыхание, а также не превышать максимальные дозы препаратов (таблица 3). Особую осторожность следует соблюдать при применении медикаментозного лечения, особенно антипсихотиков, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви.

Таблица 3

Лекарственные средства, которые могут быть использованы
при фармакологическом лечении делирия у пациентов пожилого и старческого возраста [41]

Препарат	Стартовая доза	Максимальная доза в сут.	Предостережения, противопоказания
Галоперидол	0,5 мг <i>per os</i> или в/м	2 мг независимо от пути введения	• Удлинение интервала QTc • Паркинсонизм • Деменция с тельцами Леви
Рisperидон	0,25 мг <i>per os</i>	1 мг в несколько приемов	• Паркинсонизм • Деменция с тельцами Леви
Лоразепам, если антипсихотики противопоказаны	0,5 мг <i>per os</i> 0,5-1 мг в/м	2 мг независимо от пути введения	• С осторожностью при нарушении функции почек

Примечание: в/м — внутримышечное введение.

может преобладать над индивидуальным риском. Это дает основание для более раннего использования фармакологического лечения в случаях потенциально опасного поведения пациента (таблицы 2, 3) [41].

Недостаточность питания (мальнутриция)

COVID-19 усугубляет риск развития недостаточности питания. Повышение этого риска связано как с клиническими симптомами заболевания (снижение обоняния и вкуса, снижение аппетита, диарея, лихорадка, слабость), так и с социальными факторами (самоизоляция), которые в ряде случаев потенцируют уже предсуществующие проблемы пожилого человека. Риск развития недостаточности с саркопенией питания значительно повышается при тяжелом течении заболевания, длительной госпитализации, при необходимости в продленной ИВЛ [8, 42].

Несмотря на то, что COVID-19 поражает прежде всего дыхательную систему, заболевание сопровождается мульти-органными проявлениями. Осложнения со стороны дыхательной системы могут потребовать пролонгированной ИВЛ. Пациенты старших возрастных групп с полиморбидностью *a priori* в большей степени подвержены риску мальнутриции и ассоциированной с ней саркопении, именно у этой группы прогноз при COVID-19 наиболее неблагоприятен [6, 7].

ИВЛ, особенно пролонгированная, является хорошо документированной причиной мальнутриции с потерей мышечной массы и функции, что в свою очередь ассоциировано в дальнейшем со снижением качества жизни и утратой автономности после выписки из отделения интенсивной терапии [42]. Многие хронические заболевания (СД, ССЗ, ХСН и их сочетание), собственно пожилой возраст ассоциированы с повышением риска недостаточности питания и ухудшением прогноза жизни. Причины мальнутриции, ассоциированные с помещением в палату интенсивной терапии и хроническими заболеваниями, включают снижение мобильности, катаболические изменения скелетной мускулатуры, снижение потребления пищи — все те факторы, к которым особенно чувствительны люди пожилого и старческого возраста. Помимо этого, воспаление и развитие септического состояния могут вносить вклад в усугубление этих нарушений при COVID-19. Адекватная оценка пищевого статуса и коррекция недостаточности питания эффективно снижают риск осложнений и улучшают клинические исходы в разных ситуациях, включая нахождение в блоке интенсивной терапии. Таким образом, меры по профилактике, диагностике и лечению недостаточности питания должны обязательно входить в план ведения пациентов пожилого и старческого возраста

Таблица 4

Валидированные инструменты скрининга недостаточности питания

Название	Область применения	Комментарий
Краткая шкала оценки пищевого статуса (Mini Nutritional Assessment — MNA)	• Все условия оказания гериатрической помощи, включая дома престарелых и уход на дому, проведение комплексной гериатрической оценки. • Может быть использована для оценки риска развития недостаточности питания, оценки эффективности вмешательств по коррекции недостаточности питания.	• Наиболее распространенный скрининговый и диагностический инструмент. • Состоит из 2 частей: скрининговой и полной, которая заполняется при положительных результатах скрининга. • Включает оценку гериатрических синдромов, способствующих развитию недостаточности питания.
Универсальный скрининг недостаточности питания (Malnutrition Universal Screening Tool — MUST)	• Скрининг недостаточности питания у лиц, проживающих дома.	• Основан на взаимосвязи между недостаточностью питания и нарушением функционирования. • Низкая вероятность наличия искажающих факторов у лиц, проживающих дома.
Скрининг риска недостаточности питания (Nutritional Risk Screening 2002 — NRS-2002)	• Скрининг недостаточности питания у госпитализированных пациентов.	• Учитывает тяжесть заболевания госпитализированного пациента.

с COVID-19 с целью улучшения кратко- и долгосрочного прогноза [6-8].

Оценка риска развития или наличия недостаточности питания должна производиться. Для этого рекомендуется проводить скрининг мальнутриции с использованием валидированных инструментов (таблица 4, приложение 2). Выбор инструмента зависит от ситуации: для амбулаторных пациентов предпочтительно использование опросников Краткая шкала оценки пищевого статуса (Mini Nutritional assessment, MNA), Универсальный скрининг недостаточности питания (MUST), для госпитализированных — Скрининг недостаточности питания (NRS-2002) [8].

Если по результатам скрининга пациент относится к категориям “риск недостаточности питания” или “недостаточность питания”, проводится дальнейший поиск потенциальных этиологических и фенотипических критериев недостаточности питания. Диагноз недостаточности питания устанавливается при наличии 1 этиологического и 1 фенотипического критерия (приложение 2).

Эксперты European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) рекомендуют исходить из следующих расчетов при составлении плана коррекции недостаточности питания у пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19. Рекомендуется рассчитывать энергетическую ценность рациона пациента пожилого и старческого возраста, ориентируясь на уровень 30 ккал на кг массы тела в сут. [6, 7]. Энергетическая потребность в 30 ккал на кг массы тела в сут. является приблизительной оценкой и общим ориентиром для пожилых людей. Эта величина должна корректироваться в индивидуальном порядке с учетом различных факторов, таких как пол, пищевой статус, ФА и клиническое состояние.

Пожилые люди по сравнению с молодыми нуждаются в большем количестве белка для оптимального сохранения безжировой массы тела, функции жизненно важных органов и качества жизни. Если для людей молодого и среднего возраста рекомендуется потребление белка 0,8 г на кг массы тела в сут., то для здоровых людей пожилого и старческого возраста суточный уровень потребления белка должен составлять не менее 1,0 г (1,0-1,2 г) на кг массы тела в сут. При наличии острого или хронического заболевания, сопровождающегося воспалением (включая системное воспаление у пожилых людей, инфекции, раны, пролежни и т.д.), потребность в белке может быть еще выше, и составлять 1,2-1,5 г/кг массы тела, а для людей пожилого и старческого возраста с серьезными заболеваниями или недостаточностью питания — до 2,0 г/кг массы тела в сут. [6-8, 43, 44]. Таким образом, принимая во внимание, что COVID-19 является заболеванием с высокой активностью воспаления, следует исходить из потребности в белке 1,2-1,5 г/кг массы тела в сут., в случаях тяжелого течения заболевания у пациента с мальнутрицией — 2,0 г/кг массы тела в сут.

У амбулаторных и госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 и с недостаточностью питания или риском ее развития, рекомендуется применение ПЭП с целью оптимизации уровня потребления питательных веществ и снижения риска осложнений [8]. ПЭП обладают высоким содержанием калорий и питательных веществ и разработаны специально для обеспечения ежедневной потребности в питательных веществах, когда обычной диеты для этого не хватает. Разнообразие препаратов ПЭП по консистенции (жидкость, порошок, пудинг, предварительно сгущенные продукты), объема, состава (с высоким

Таблица 5

Тяжесть течения COVID-19

Степень тяжести	Критерии
Легкое течение	- Температура тела ниже 38° С, кашель, слабость, боль в горле - Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения
Среднетяжелое течение	- Лихорадка выше 38° С - ЧДД >22/мин - Одышка при физических нагрузках - Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких) - SpO₂ <95% - С-реактивный белок сыворотки >10 мг/л
Тяжелое течение	- ЧДД >30/мин - SpO₂ ≤93% - PaO₂/FiO₂ ≤300 мм рт.ст. Прогрессирование изменений в легких, типичных для COVID-19 пневмонии, по данным рентгенографии и/или КТ, в т.ч. увеличение распространенности выявленных изменений более чем на 25%, а также появление признаков других патологических состояний - Снижение уровня сознания, ажитация - Нестабильная гемодинамика (САД <90 мм рт.ст. или ДАД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч) - Лактат артериальной крови >2 ммоль/л - qSOFA >2 балла
Крайне тяжелое течение	- Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких) - Септический шок - Полиорганная недостаточность

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое артериальное давление, ЧДД — частота дыхательных движений.

содержанием белка, с пищевыми волокнами), калорийности (от одной до трех ккал/мл) и вкусу обеспечивает потребности разных пациентов. Выделяют ПЭП с высоким содержанием белка, в которых он составляет ≥20% калорийности, и с высоким содержанием калорий, содержащие >1,5 ккал на мл или г.

Рекомендуется назначать препараты ПЭП, которые обеспечивают поступление в организм энергии не менее 400 ккал/сут. и белка ≥20% энергетической ценности [6-8]. При отсутствии противопоказаний для обеспечения оптимального функционирования ЖКТ предпочтительны ПЭП, содержащие пищевые волокна. В настоящее время в России доступны препараты ПЭП, полностью соответствующие приведенным выше рекомендациям. Например, Фрезубин напиток 2 ккал содержит 400 ккал и 20 г белка (20%) в одном флаконе объемом 200 мл, а Фрезубин напиток 3,2 ккал содержит такое же количество энергии и белка в одном флаконе объемом 125 мл, что делает прием ПЭП у пациентов пожилого и старческого возраста значительно удобнее и повышает их приверженность. Кроме того, в каждом флаконе Фрезубин напиток 2 ккал и 3,2 ккал содержится 10 мкг витамина Д, что составляет ½ рекомендованной суточной дозы.

У госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 зондовое энтеральное питание (ЗЭП) рекомендуется начинать без промедлений в тех случаях, когда пероральное питание невозможно в течение 3 дней, либо покрывает менее половины энергетической потребности на протяжении >1 нед. несмотря на меры в поддер-

жку перорального приема пищи [6-8]. У пациентов с предполагаемой длительностью ЗЭП <4 нед. предпочтительно кормление через назогастральный зонд. Всех пациентов, находящихся на зондовом питании, рекомендуется стимулировать к продолжению перорального приема пищи, обеспечивая безопасность.

При выписке из стационара пациентам с недостаточностью питания или риском ее развития рекомендуется применять ПЭП с целью оптимизации уровня потребления пищи и массы тела, а также с целью уменьшения риска снижения функциональных возможностей. Рекомендуется назначать ПЭП на срок не менее 1 мес. и оценивать эффективность и ожидаемую пользу 1 раз в мес. [6-8].

Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19

Тактика лечения пациента с COVID-19 зависит от тяжести течения заболевания (таблица 5) и наличия осложнений. Пациентам с легким течением заболевания госпитализация обычно не требуется, однако возраст 65 лет и старше рассматривается в качестве одного из факторов риска неблагоприятного прогноза, учитываемого при оценке показаний для госпитализации. Терапия более тяжелых случаев COVID-19 направлена на предупреждение развития жизнеугрожающих состояний — тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тромботических осложнений.

Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 пневмонией средней и более

Таблица 6

Биологические препараты, которые могут быть назначены
в рамках клинического исследования для лечения COVID-19

Синдром высвобождения цитокинов			
Название	Режим введения	Показания	Побочные эффекты и меры предосторожности
Тоцилизумаб — ингибитор рецептора ИЛ-6, гуманизированное антитело	200 мг в/в капельно в 100 мл физ. раствора, при необходимости дозу повторить через 12 ч. Эффект ожидается через 2-24 ч.	Лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$, быстрое (в течение 12-24 ч) снижение SpO_2 и/или ухудшение картины при компьютерной томографии.	• Не назначать при тромбоцитопении $<50000/\text{мкл}$, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы $>5\text{N}$, а также пациентам, длительно получавшим ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа. • Контроль приема оральных антикоагулянтов через день. • Нейтропения, тромбоцитопения. • Риск развития бактериальных и грибковых осложнений — контроль клинического состояния, антибактериальная терапия.
Сарилумаб — антагонист рецептора ИЛ-6, гуманизированное антитело	200 мг в/в капельно в 100 мл физ. раствора, при необходимости дозу повторить через 12 ч. Эффект ожидается через 0-10 ч.		
Профилактика синдрома высвобождения цитокинов			
Барицитиниб — ингибитор JAK-киназы	4 мг в рот 1 раз/сут. в течение 10-14 дней. Эффект ожидается через 5 дней.	Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, (необязательно стойкая) + компьютерная томография 2-4 + дыхательная недостаточность, требующая инсuffляции O_2 , но без показаний к переводу в отделение реанимационно-интенсивной терапии, особенно у пациентов с факторами риска неблагоприятного течения COVID-19 (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, анамнез инфаркта миокарда, инсульта).	• Не назначать при повышенном уровне Д-димера, при клиренсе креатинина $<30\text{ мл/мин}$, тяжелой печеночной недостаточности. • При клиренсе креатинина 30-60 мл/мин и у пациентов старше 75 лет доза 2 мг/сут. • Контроль приема оральных антикоагулянтов и Д-димера через день! • Нейтропения редко, тромбоцитоз часто. • Риск тромбозомболических осложнений при длительном приеме. • Риск развития бактериальных и грибковых осложнений — контроль клинического состояния, терапия аденоблокаторами.
Нетакимаб — ингибитор ИЛ-17, рекомбинантное гуманизированное антитело	120 мг (2 шприца) п/к 1 раз. Эффект ожидается через 48 ч.		• Контроль приема оральных антикоагулянтов через день. • Нейтропения, обычно, нетяжелая, редко тромбоцитопения, анемия. • Риск развития бактериальных и грибковых осложнений — контроль клинического состояния, антибактериальная терапия. • При раздражении в месте введения (покраснение, отек, зуд) — местно холод, мазь с глюкокортикоидами или нестероидными противовоспалительными средствами.

степени тяжести включает назначение этиотропной терапии, патогенетической и симптоматическую терапию. В текущих условиях распространения COVID-19 и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19, использование препаратов в режиме “off-label” для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска лечения.

Этиотропная терапия

В качестве этиотропной терапии используются хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир,

азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов. Следует отметить низкую доказанность эффективности применения этих препаратов для лечения COVID-19 у пациентов всех возрастных групп. Следует помнить об особой тщательности оценки потенциальной пользы и риска у пациентов пожилого возраста, необходимости оценки риска лекарственных взаимодействий и тщательного мониторинга безопасности терапии (интервала QTc, уровня калия и магния сыворотки, функции почек).

Противовоспалительная терапия

В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной

системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов (“цитокиновым штормом”). У пациентов пожилого и старческого возраста вероятность развития синдрома высвобождения цитокинов ниже, чем у более молодых, что объясняется возраст-ассоциированными изменениями иммунной системы.

Цитокиновый шторм развивается как правило в период с 8 по 14 день заболевания. Признаками синдрома высвобождения цитокинов являются персистирование лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$ в течение 5 дней без эффекта от жаропонижающих препаратов, уровень С-реактивного белка >60 мг/л или его рост в 3-4 раза на 8-14 день заболевания, лимфоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или $<15\%$, лейкоциты $<3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$, ИЛ-6 >40 пг/мл, ферритин крови >1000 нг/мл. Наличие 2 и более перечисленных признаков у пациентов со стадией уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с очагами консолидации (КТ-3 поражения легких) и/или прогрессирующим снижением SpO_2 является критерием для назначения биологических препаратов и/или ГКС (таблица 6) При назначении препаратов пациентам пожилого и старческого возраста следует с особой тщательностью оценивать риск нежелательных явлений и мониторировать безопасность терапии.

Антитромботическая терапия

Связанные с возрастом изменения системы гемостаза предрасполагают к повышению риска тромботических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. Нарушения системы гемостаза характерны для COVID-19. В наиболее тяжелых случаях возникает диссеминированное внутрисосудистое свертывание и коагулопатия потребления [45, 46]. У пациентов с тяжелой COVID-19 отмечается высокая частота тромботических/тромбоэмболических осложнений в различных бассейнах сосудистого русла, преобладают венозные тромбозы над артериальными, а также выявляются признаки воспаления и микротромбозов в мелких сосудах, вероятно вследствие активации процессов иммунного воспаления и свертывания крови [47-51]. Остается не ясным, что является ли непосредственной причиной описанных нарушений — вирус SARS-CoV-2, прогрессирование инфекционного процесса или синдром высвобождения цитокинов. В лабораторных показателях отмечается повышение уровня D-димера, увеличение протромбинового времени, тромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, повышение концентрации фибриногена. По мере прогрессирования заболевания уровни фибриногена и антитромбина в крови могут снижаться. Нередко выявляется тромбоцитопения (обычно умеренная) или снижение числа тромбоцитов в динамике. Тромбоцитопения усугубляется при

возникновении коагулопатии потребления [23, 45, 46]. Повышение уровня D-димера, отражающего как состоявшийся тромбоз, так и нарушения системы гемостаза в целом, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [52], однако остается открытым вопрос об отрезных точках показателя, наиболее информативных для оценки тяжести заболевания и прогноза.

В целом, антитромботическая терапия при COVID-19 представляется патогенетически обоснованной.

Данных о целесообразности назначения антитромботической терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, лечащихся по поводу COVID-19 дома (т.е. с легкими формами заболевания), нет. Однако с учетом особенностей патогенеза COVID-19 представляется, что назначение антитромботической терапии может рассматриваться у пациентов с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), невысоким риском кровотечений и не получающих антикоагулянты по другим показаниям. Это относится прежде всего к пациентам 70 лет и старше со значительно ограниченной мобильностью, анамнезом тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии (ТГВ/ТЭЛА), с недавним (<1 мес. назад) оперативным вмешательством, активным злокачественным новообразованием [23, 45]. Важно подчеркнуть, что ни один из антикоагулянтов не одобрен в России для профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями, которые лечатся вне стационара [23, 45]. Ключевой немедикаментозной мерой профилактики ТГВ/ТЭЛА у пациентов старших возрастных групп, которые находятся дома на режиме самоизоляции или лечатся дома с подозрением на COVID-19 или с подтвержденной COVID-19, является адекватный режим ФА [45].

Экспертные сообщества едины во мнении, что всем госпитализированным пациентам с COVID-19, не имеющим противопоказаний, показано назначение низкомолекулярного гепарина, как минимум, в профилактических дозах [23, 45] (таблица 7). Рекомендации по широкому применению промежуточных или лечебных доз противоречивы. При этом данные о высокой частоте тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих профилактические дозы антикоагулянтов, появление данных об ассоциации применения лечебных доз антикоагулянтов с улучшением исходов у пациентов с тяжелой COVID-19, в т.ч. находящихся на ИВЛ, позволяют обсуждать перспективы более агрессивной тактики антикоагулянтной терапии [53, 54].

Антикоагулянты противопоказаны при продолжающемся кровотечении, уровне тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9/\text{л}$. Следует учитывать ограничения по применению и необходимость коррекции

Таблица 7

Дозы антикоагулянтов для парентерального введения [23]

Препарат	Режимы дозирования
Нефракционированный гепарин	• <i>Стандартная профилактическая доза:</i> п/к 5000 ЕД 2-3 раза/сут. • <i>Промежуточная доза:</i> п/к 2-3 раза/сут. для поддержания значений анти-Ха активности в крови между инъекциями 0,1-0,3 ЕД/мл по данным амидолитического метода (например, 7500 ЕД 3 раза/сут.). • <i>Лечебная доза:</i> внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,6-1,0 ЕД/мл по данным амидолитического метода (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно); начальная доза при ОКС — в/в болюсом 60 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 12 ЕД/кг/мин, начальная доза при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях — в/в болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 18 ЕД/кг/мин. • <i>Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива в/в инфузии):</i> в/в болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и п/к 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2 раза/сут. с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно — п/к 333 ЕД/кг, затем по 250 ЕД/кг 2 раза/сут.).
Далтепарин*	• <i>Стандартная профилактическая доза**:</i> п/к 5000 МЕ 1 раз/сут. • <i>Промежуточная доза**:</i> п/к 5000 МЕ 2 раза/сут. • <i>Лечебная доза:</i> п/к 100 МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция*	• <i>Стандартная профилактическая доза:</i> п/к 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. при массе тела ≤70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут. при массе тела >70 кг. • <i>Промежуточная доза**:</i> п/к 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут. • <i>Лечебная доза:</i> п/к 86 МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия*	• <i>Стандартная профилактическая доза:</i> п/к 4000 МЕ (40 мг) 1 раз/сут. • <i>Промежуточная доза**:</i> п/к 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут.; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут. • <i>Лечебная доза:</i> п/к 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут., при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Фондапаринукс натрия*	• <i>Стандартная профилактическая доза:</i> п/к 2,5 мг 1 раз/сут. • <i>Доза для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий:</i> 5 мг 1 раз/сут. при массе тела <50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут. при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут. при массе тела >100 кг.

Примечание: единого определения промежуточных доз антикоагулянтов нет; обычно к ним относят однократное введение увеличенной профилактической дозы, двукратное введение стандартной профилактической дозы или учет при выборе профилактической дозы массы тела больного.

* — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам); ** — в сложных случаях (у больных с выраженным ожирением, нарушенной функцией почек, низкой массой тела) для выбора промежуточной дозы может быть полезным определение анти-Ха активности в крови, которая должна составлять 0,2-0,5 (при очень высоком риске тромбоза — 0,3-0,7) ЕД/мл через 4-6 ч после инъекции.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ОКС — острый коронарный синдром, п/к — подкожно, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, в/в — внутривенное введение.

дозы низкомолекулярного гепарина при клиренсе креатинина ниже 15-30 мл/мин в зависимости от препарата, а также у больных с быстро меняющейся функцией почек. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применение внутривенной инфузии нефракционированного гепарина [23, 45, 46].

При коагулопатии потребления и отсутствии кровотечений рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена — выше 1,5-2,0 г/л. При кровотечении или необходимости инвазивных процедур рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена — выше 1,5-2,0 г/л, протромбиновое отношение <1,5 за счет введения недостающих компонентов крови [23, 45, 46].

Решение о применении антиагрегантов принимается индивидуально с учетом риска коронарного тромбоза и кровотечений. У пациентов с недавним острым коронарным синдромом, а также в первые 3 мес. после коронарного стентирования рекомендуется продолжить двойную антитромбоцитарную тера-

пию [23, 45], однако следует учитывать риск лекарственных взаимодействий с другими препаратами, применяющимися для лечения COVID-19 (таблица 8). На фоне лечения необходимо контролировать число тромбоцитов. При предполагаемом или несомненном диссеминированном внутрисосудистом свертывании антиагреганты желательнее отменить, однако если это неприемлемо и нет кровотечений, можно рассмотреть продолжение двойной антитромбоцитарной терапии при уровне тромбоцитов в крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, переход на монотерапию при уровне от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $<50 \times 10^9/\text{л}$ и отмену антиагрегантов при уровне $<25 \times 10^9/\text{л}$ [23, 45]. Принимая во внимание тот факт, что риск кровотечений у пациентов пожилого и старческого возраста усугубляется гипоксией, представляется целесообразным использованием ингибиторов протонной помпы, ребамипида или их комбинации при назначении антитромботической терапии, учитывая риск лекарственных взаимодействий при выборе препарата. Ребамипид может оказывать дополнительные защитные и системные противовоспалительные эффекты [29, 32-35, 55].

Таблица 8

Лекарственные взаимодействия анти тромботических
и препаратов для лечения пациентов с COVID-19 [56]

Препарат	Лопинавир/ ритонавир	Хлорохин/ гидроксихлорохин	Тоцилизумаб	Азитромицин
Аценокумарол	↓	↔	↓	Нет данных
Апиксабан	↑	↑	↓	Нет данных
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔
Клопидогрел	↓	↔	↓	↔
Дабигатран	↔ или ↓	↑	↔	↑
Дипиридамол	↓	↔	↔	Нет данных
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔
НФГ	↔	↔	↔	↑
Прасугрел	↔	↔	↓	↔
Ривароксабан	↑	↑	↓	↑
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔
Тикагрелор	↑	↔	↓	↔
Варфарин	↓	↔	↓	↑

↑ Повышает экспозицию анти тромботического препарата

↓ Снижает экспозицию анти тромботического препарата

↔ Не влияет на экспозицию анти тромботического препарата

■ Препараты не следует назначать одновременно

■ Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг

■ Препараты слабо взаимодействуют

■ Препараты не взаимодействуют

Целесообразность продолжения профилактики ВТЭО после выписки у пациентов с COVID-19 не изучена. Однако с учетом данных клинических исследований у пациентов, выписанных после острых нехирургических заболеваний, продленная профилактика может быть оправдана при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО и невысоком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянтов по другим показаниям [23, 45]. В виду того, что возраст является одним из факторов, учитываемых при определении риска ВТЭО, пациенты пожилого и старческого возраста являются потенциальными кандидатами для продленного (вплоть до 45 дней) применения профилактических доз антикоагулянтов после выписки из стационара, особенно, если у них ограничена подвижность, имеется ВТЭО в анамнезе, активное злокачественное новообразование, тяжелая сердечная недостаточность. Вероятно, что сохранение повышенного уровня D-димера, превышающего верхнюю границу нормы в ≥ 2 раза к моменту выписки, можно рассматривать в качестве дополнительного аргумента к продлению терапии антикоагулянтами [23, 45]. Польза продленной профилактики ВТЭО у терапевтических больных высокого риска продемонстрирована при использовании эноксапарина (подкожно 40 мг 1 раз/сут.),

ривароксабана (внутри 10 мг 1 раз/сут.) [23]. Однако следует подчеркнуть, что эффективность этих препаратов при COVID-19 не изучалась и ни один из них не одобрен в России для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с острыми нехирургическими заболеваниями после выписки из стационара. Всех пациентов надо поощрять к расширению ФА [23, 45, 57].

После возникновения ТГВ/ТЭЛА у больных COVID-19 следует продолжать использовать лечебные дозы антикоагулянтов в течение 3-6 мес. (при отсутствии противопоказаний рекомендуется предпочесть прямые пероральные антикоагулянты) [23]. Пациенты с другими показаниями к длительной антикоагулянтной терапии (ФП, механические протезы клапанов сердца, другие тромботические/тромбоэмболические осложнения) после выписки из стационара должны продолжать прием антикоагулянтов в рекомендованных ранее дозах [23, 57].

Оценка гериатрического статуса в принятии решений

При оказании медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с COVID-19 неизбежно встают вопросы: насколько агрессивной может быть тактика ведения, направленная на продление жизни? Следует ли пациента помешать

Таблица 9

Клиническая шкала старческой астении

Балл	Визуализация	Описание
1		Отличное состояние здоровья. Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации, нет ограничений ФА. Независимы от посторонней помощи.
2		Хорошее состояние здоровья. Имеются хронические заболевания в неактивной фазе. Уровень ФА несколько ниже, чем у пациентов из категории выше. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная ФА (например, летом). Независимы от посторонней помощи.
3		Удовлетворительное состояние здоровья. Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная ФА помимо рутинной ходьбы. Независимы от посторонней помощи.
4		Преастения. Несмотря на независимость от посторонней помощи, ФА ограничена. Типичны медлительность, повышенная утомляемость. В основном независимы от посторонней помощи.
5		Легкая старческая астения. Значительно более медлительны, нуждаются в помощи при выполнении мероприятий из категории инструментальной функциональной активности (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.
6		Умеренная старческая астения. Нуждаются в помощи почти во всех видах инструментальной функциональной активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.
7		Тяжелая старческая астения. Полностью зависят от посторонней помощи — физически или когнитивно. В целом состояние относительно стабильное. Невысокий риск смерти в течение ближайших 6-ти мес.
8		Очень тяжелая старческая астения. Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.
9		Терминальное состояние. Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

Примечание: ФА — физическая активность.

в отделение интенсивной терапии? Следует ли помещать пациента на ИВЛ? Перенесет ли пациент инвазивные вмешательства, направленные на поддержание или спасение жизни, на фоне полиорганной недостаточности?

Интенсивной терапии может быть подвергнут пациент, у которого ожидается хорошее или приемлемое состояние здоровья и качество жизни после выписки. Вмешательство считается диспропорционально избыточным, если инвазивные процедуры, направленные на поддержание жизни, применяются у пациентов старшего возраста с плохим прогнозом в виду хронической органной дисфункции, коморбидности и/или плохим качеством жизни [58, 59]. Диспропорционально избыточного вмешательства следует избегать всегда, не только во время текущей эпидемии, когда потребность в реанимационных койках и нагрузка на них чрезвычайно высоки. В странах, где это закреплено законода-

тельно, вопросы интенсивности вмешательства у людей старшего возраста могут быть решены при перспективном планировании ухода: пациент, еще находясь в приемлемом состоянии здоровья и когнитивного статуса, может заранее сделать распоряжения о том, насколько интенсивному вмешательству он желает быть подвержен, в т.ч. в ситуациях развития состояний, угрожающих жизни.

Возраст не является единственным фактором, который определяет тактику и интенсивность вмешательства, а также решение о помещении пациента в отделение реанимации и на ИВЛ [60, 61]. В этом контексте крайне важна предшествующая оценка гериатрического статуса пациента, использование инструментов для быстрой его оценки, например, клинической шкалы старческой астении (таблица 9). Однако при применении этой шкалы следует помнить об ограничениях оценки старческой астении на основании только одного метода.

Таблица 10

Оценка возраста

Возраст	Балл
<50	0
50-60	1
61-65	2
66-70	3
71-75	4
76-80	5
>80	6

Необходимо подчеркнуть, что клиническая шкала старческой астении не должна использоваться изолированно [60].

Принятие решения о помещении пациента пожилого и старческого возраста в отделение интенсивной терапии может быть основано на оценке трех доменов: возраста (таблица 10), старческой астении (таблица 9), коморбидности (таблица 11). Такой подход была предложена британскими клиницистами. Баллы, полученные при оценке факторов, перечисленных в таблицах 9-11, суммируются. У женщин из полученного результата вычитается 1 балл. Тактика обследования и ведения представлена в таблицах 12 и 13. Если пациент набирает 8 баллов и менее, то он может быть переведен в отделение реанимации и помещен на ИВЛ, в дальнейшем может рассматриваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Таким пациентам рекомендуется оценивать критерии развития синдрома высвобождения цитокинов. Если пациент пожилого/старческого возраста набирает >8 баллов, тактика ведения должна быть менее агрессивной [60].

Определение тактики ведения с учетом клинической шкалы старческой астении применимо и в ситуациях, когда пациент находится в доме престарелых [61]. В домах престарелых Бельгии принят следующий протокол действий. При подозрении на COVID-19 оценивается гериатрический статус и критерии тяжести течения COVID-19: нарушение сознания, снижение SpO_2 <90% у пациента без ХОБЛ, частота дыхательных движений (ЧДД) >25 в мин, увеличение частоты сердечных сокращений >100 уд./мин, снижение систолического АД (САД) <100 мм рт.ст. Если пациент относится к 1-6 группе старческой астении и имеет не более одного критерия, пациент должен быть изолирован, а медицинская помощь, включающая назначение антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, оксигенотерапии со скоростью подачи кислорода до 3 л в мин, может быть оказана в условиях дома престарелых. При неэффективности в течение 48 ч, с учетом распоряжений/пожеланий пациента (или опекунов, если пациента недееспособен) принимается решение о госпитализации или оказании пал-

Таблица 11

Оценка коморбидных состояний

Состояние	Балл
Анамнез остановки сердца по любой причине в течение последних 3 лет	2
Хронические состояния, обусловившие в течение последнего года	
• ≥3 госпитализаций	2
• Госпитализацию длительностью ≥4 нед.	2
Хроническая сердечная недостаточность с симптомами в покое или минимальной нагрузке	1
Хроническая болезнь легких с симптомами в покое или минимальной нагрузке	1
Артериальная гипертония	1
Тяжелое или необратимое неврологическое заболевание, включая деменцию	1
Хроническое заболевание печени с Чайлд-Пью ≥7 баллов	1
Терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии	1
Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии	1
Неконтролируемое или активное онкологическое заболевание	1

лиативной помощи. Если же у такого пациента присутствует 2 и более критерия тяжести, пациент госпитализируется (если ранее он не сделал иных распоряжений). Пациентам, относящимся к 7 группе старческой астении, может быть оказана паллиативная помощь (по решению резидента) или после консультации гериатра назначено лечение, направленное на продление жизни (например, антибактериальная терапия), и уход, если это не ухудшает качество жизни пациента. Интенсивная терапия таким пациентам не показана. Пациентам 8 и 9 групп старческой астении оказывается паллиативная помощь.

Меры по предотвращению распространения COVID-19 в домах престарелых

В начале развития пандемии COVID-19 в странах Европы и Северной Америки превентивные меры касались в первую очередь тех, кто проживает дома, в то время как рискам распространения вируса в домах престарелых уделялось меньше внимания [62]. Учитывая особенности организации ухода за такими людьми (совместное проживание, прием пищи, приходящий персонал и т.п.), отсутствие системного подхода обернулось быстрым распространением вируса. Поскольку жители домов престарелых — преимущественно люди с множеством заболеваний, смертность в этих организациях стала вносить существенный вклад в общую смертность от коронавируса. По данным Всемирной организации здравоохранения от 23 апреля 2020г до половины смертей от COVID-19 в Европе приходилось на дома престарелых [62, 63].

Таблица 12

Тактика ведения в зависимости от результата оценки

Баллы	Первичная тактика лечения	При неэффективности первичной тактики	Комментарии
Группа 1 ≤8 баллов	Лечение в ОРИТ	Паллиативная помощь или ЭКМО	Учитываются обычные показания и противопоказания для ЭКМО
Группа 2 >8 баллов	Лечение в палате	Шаг 3 (таблица 13)	Попытка НИВЛ/СРАР
Группа 3 пациенты, которым невозможно применять полную тактику активного ведения или с неэффективностью НИВЛ	Оксигенотерапия через маску	Паллиативная помощь	Рассмотреть уход на дому

Примечание: НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких, ОРИТ — отделение интенсивной терапии, СРАР — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Таблица 13

Обследование и лечение

Баллы	Обследование	Кислородная поддержка	Лечение
Шаг 1 ≤8 баллов	- Компьютерная томография и бронхоскопия по показаниям - Трахео-бронхиальный аспират для оценки респираторных вирусов - Панель для оценки синдрома высвобождения цитокинов*, Д-димер, лактатдегидрогеназа, тропонин (все дни) - Предпочтительно ультразвуковое исследование легких для снижения использования рентгеновского исследования	НИВЛ/СРАР в условиях ОРИТ или в отделении с возможностью быстрой интубации (в течение нескольких часов, не дней). Избегать высокопоточной оксигенотерапии.	- Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии. - Продолжение этиотропной терапии у пациентов с COVID-19+ (одним препаратом). - Патогенетические препараты (в рамках клинического исследования).
Шаг 2 >8 баллов	Стандартные мазки	НИВЛ СРАР в палате	- Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии. - Продолжение этиотропной терапии у пациентов с COVID-19+ (одним препаратом).
Шаг 3 Группа 3 пациенты, которым невозможно применять полную тактику активного ведения или с неэффективностью НИВЛ/СРАР	Стандартные мазки	Оксигенотерапия через маску	- Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии. - Продолжение этиотропной терапии у пациентов с COVID-19+ (одним препаратом).

Примечание: * — подразумевается общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с оценкой АСТ, триглицеридов, ферритина. Калькулятор для оценки <https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>. НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких, ОРИТ — отделение интенсивной терапии, СРАР — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением.

Среди основных причин быстрого развития критических ситуаций в учреждениях ухода можно отметить:

- Контакты пациентов с обслуживающими персоналом и родными, которые оказались вирус-носителями.
- Заражение пациентов в медицинских учреждениях во время экстренных и плановых госпитализаций.

• Быстрое распространение вируса в закрытом пространстве учреждения.

• Позднее выявление случаев заболевания, в т.ч. из-за бессимптомного течения у носителей COVID-19, а также дефицита сотрудников.

• Более старший возраст пациентов домов престарелых и сопутствующие хронические заболе-

вания, которые стали дополнительным фактором повышенной смертности.

Меры по предупреждению распространения COVID-19 в домах престарелых должны охватывать несколько направлений:

1) общие мероприятия по поддержке домов престарелых в условиях пандемии и подготовка к возможным вспышкам заболеваний;

2) меры, позволяющие предотвратить проникновение COVID-19 в учреждения социального обслуживания;

3) меры, связанные с мониторингом эпидемиологической ситуации в домах престарелых;

4) меры по борьбе с COVID-19 после выявления заболевших в учреждениях;

5) меры, призванные облегчить доступ к медицинской помощи для пациентов учреждений социального обслуживания с COVID-19;

6) меры, направленные на преодоление дефицита кадров;

7) мероприятия, компенсирующие негативные последствия физического дистанцирования в домах престарелых [62].

Конкретные меры включают ограничение или полное прекращение посещений в домах престарелых, об обязательном использовании средств индивидуальной защиты персоналом, об изоляции людей с подозрением/подтвержденным диагнозом COVID-19 или с симптомами острой респираторной вирусной инфекции, регулярном мониторинге симптомов COVID-19 у сотрудников и проживающих, организацию регулярного тестирования на COVID-19, карантине для пациентов, возвращающихся из медицинских учреждений.

При реализации мер важен межведомственный подход, координация решений на всех уровнях (национальном, региональном и местном), интеграции ухода с гарантированным доступом к медицинским услугам и паллиативной помощи, своевременном принятии мер, позволяющих предотвратить возникновение очагов инфицирования COVID-19

в домах престарелых и в целом — о проактивных действиях в данной сфере [62]. Меры профилактики коронавирусной инфекции должны предприниматься не только в государственных учреждениях, но и в частных структурах, количество которых значительно выросло в последние годы в связи с растущей потребностью в уходе и ограниченными возможностями государственного социального обслуживания, а стандарты ухода в них широко варьируют.

Роль врача-гериатра в ведении пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19

Медицинская помощь пациентам пожилого и старческого возраста, госпитализированным с COVID-19, оказывается, как правило, мультидисциплинарной командой, включающей врачей-терапевтов, пульмонологов и анестезиологов-реаниматологов. В идеале врач-гериатр должен быть членом этой команды для определения оптимальной тактики ведения пациента с учетом мултиморбидности, степени сохранности автономности и когнитивных функций, наличия сенсорных дефицитов и эмоциональных особенностей. Важно, что врачи-гериатры лучше врачей многих специальностей знают и умеют использовать принципы командной работы и действовать в соответствии с потребностями пациента в тесном сотрудничестве с другими специалистами, средним медицинским персоналом, социальными работниками и членами семьи пациента. Роль врача-гериатра важна на стационарном этапе для профилактики, диагностики и лечения гериатрических синдромов, прежде всего, недостаточности питания и делирия. После выписки из стационара врач-гериатр может разработать индивидуальный план ведения, направленный на сохранение автономности пациента и поддержание его качества жизни.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Chinese Center for Control and Prevention. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/>
2. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
3. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 11-17 April; 395(10231):1225-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
4. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, et al. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China *J Infect Dev Ctries*. 2020 Feb 29;14(2):125-8. doi:10.3855/jidc.12600.
5. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30116-X. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005.
6. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018;37:336-53. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.025.
7. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10-47. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.024.
8. Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, endorsed by the ESPEN Council. Espen expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with Sars-cov-2 infection. *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1631-1638. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.022.
9. Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(2):115-30. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Часть 2. Российский журнал гериатрии.

- трической медицины. 2020;(2):115-30. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.
10. Naumov AV, Tkacheva ON. What can apply for the role of basic therapy for chronic pain in comorbid patients? Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018;(6):120-6. (In Russ.) Наумов А.В., Ткачева О.Н. Что может претендовать на роль базисной терапии хронической боли у коморбидных больных? Медицинский Совет. 2018;(6):120-6. doi:10.21518/2079-701X-2018-6-120-126.
11. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):E988. doi:10.3390/nu12040988.
12. Poudel-Tandukar K, Poudel KC, Jimba M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 2013;29:528-34. doi:10.1089/AID.2012.0120.
13. Zhang M, Gao Y, Tian L, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 with adipokines and inflammatory marker in persons with prediabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*. 2017;468:152-8. doi:10.1016/j.cca.2017.02.022.
14. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70:617-24. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206680.
15. Thickett DR, Moromizato T, Litonjua AA, et al. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: A retrospective cohort study. *BMJ Open Respir. Res.* 2015;2:e000074. doi:10.1136/bmjresp-2014-000074.
16. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus — COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2020;7:432-8.
17. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Card Mar.* 2020 May 12;75(18):2352-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
18. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Elife Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. 2020 Apr 6;9:e57278. doi:10.7554/eLife.57278.
19. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers Hypertension. 2020;75:1382-5.
20. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
21. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.20.20039586; doi:10.1101/2020.03.20.20039586.
22. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation Research*. 2020. doi:10.1161/circresaha.120.317134.
23. Arutyunov GP, Koziołova NA, Tarlovskaya EI, et al. Consensus of experts of the Eurasian Association of therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathogenesis: focus on hemostasis, issues of hemotransfusion and blood gas transport system. *Kardiologiya*. 2020;60(6). (In Russ.) Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология*. 2020;60(6). doi:10.18087/cardio.2020.5.n1132.
24. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra F. Clinical Considerations for Patients With Diabetes in Times of COVID-19 Epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-2. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002.
25. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The Impact of COPD and Smoking History on the Severity of Covid-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr 15. doi:10.1002/jmv.25889.
26. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the time of COVID-19: a COPD Foundation perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(2):73-5. doi:10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.
27. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
28. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
29. Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouci YC, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018;8(2):148-60.
30. Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Deprescribing of proton pump inhibitors in elderly and senile patients. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(1):70-4. (In Russ.) Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(1):70-4. doi:10.32756/0869-5490-2019-1-70-74.
31. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi:10.1007/s10620-013-2606-0.
32. Tajima K, Hattori T, Takahashi H, et al. Rebamipide suppresses TNF- α production and macrophage infiltration in the conjunctiva. *Vet Ophthalmol.* 2018 Jul;21(4):347-52. doi:10.1111/vop.12510. Epub 2017 Dec 18.
33. Fukuda K, Ishida W, Tanaka H, et al. Inhibition by rebamipide of cytokine-induced or lipopolysaccharide-induced chemokine synthesis in human corneal fibroblasts. *Br J Ophthalmol.* 2014 Dec;98(12):1751-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305425.
34. Fu R, Jiang Y, Zhou J, Zhang J. Rebamipide ophthalmic solution modulates the ratio of T helper cell 17/regulatory T cells in dry eye disease mice. *Mol Med Rep.* 2019 May;19(5):4011-8. doi:10.3892/mmr.2019.10068.
35. Lee SY, Kang EJ, Hur GY, et al. The inhibitory effects of rebamipide on cigarette smoke-induced airway mucin production. *Respir Med.* 2006;100(3):503-11. doi:10.1016/j.rmed.2005.06.006.
36. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395(10223):507-5.
38. Norman DC. Fever in the elderly. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(1):148-51 doi:10.1086/313896.
39. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020 May;68(5):926-9. doi:10.1111/jgs.16472.
40. Atypical Covid-19 presentations in older people — the need for continued vigilance. <https://www.bgs.org.uk/blog/atypical-covid-19-presentations-in-older-people-the-need-for-continued-vigilance>.

- 19-presentations-in-older-people-the-need-for-continued-vigilance.
41. Coronavirus: Managing delirium in confirmed and suspected cases. <https://www.bgs.org.uk/resources/coronavirus-managing-delirium-in-confirmed-and-suspected-cases>.
42. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38:48-79. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.037.
43. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.021.
44. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929-36. doi:10.1016/j.clnu.2014.04.007.
45. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*. 2020; doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
46. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.
47. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; doi:10.1111/JTH.14844.
48. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. doi:10.1101/2020.04.19.20054262.
49. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;1-10. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
50. Klok F, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
51. Menter T, Haslbauer J, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. May 2020. doi:10.1111/his.14134. Online ahead of print.
52. Tang N, Li D., Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
53. Litjens J, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. April 2020. doi:10.1111/jth.14869.
54. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. May 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001.
55. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of Cytochrome P450 in the Metabolism of Rebamipide by the Human Liver. *Xenobiotica*. 2002 Jul;32(7):573-86. doi:10.1080/00498250210130591.
56. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org>.
57. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
58. Kompanje EJO, Piers RD, Benoit DD. Causes and consequences of disproportionate care in intensive care medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:630-35. doi:10.1097/MCC.0000000000000026.
59. EuGMS Task Force on COVID-19. Topic 4. Ethical principles concerning proportionality of critical care during the 2020 COVID-19 pandemic in Belgium: advice by the Belgian Society of Intensive care medicine. <https://www.eugms.org>.
60. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>.
61. Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 24;150:w20235. doi:10.4414/smw.2020.20235. eCollection 2020 Mar 23.
62. Analytical bulletin of the higher school of economics on the economic and social consequences of coronavirus in Russia and in the world, dated May 14, 2020. (In Russ.) Аналитический бюллетень НИУ ВШЭ об экономических и социальных последствиях коронавируса в России и в мире от 14 мая 2020 г. <https://www.hse.ru/mirror/pubs/share/364606313.pdf>.
63. Statement — Invest in the overlooked and unsung: build sustainable people-centred long-term care in the wake of COVID-19. <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/statements/2020/statement-invest-in-the-overlooked-and-unsung-build-sustainable-people-centred-long-term-care-in-the-wake-of-covid-19>.

Приложение 1. Скрининг делирия.

Краткая шкала оценки спутанности сознания

1 этап	Острота и волнообразность изменений психического статуса: Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? ИЛИ Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?	Оба вопроса “НЕТ” → ДЕЛИРИЯ НЕТ На 1 вопрос “ДА” → 2 этап
2 этап	Нарушение внимания: “Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А” Прочитайте следующую последовательность букв “Л А М П А Л А Д Д И Н А” ОШИБКИ: Не сжимает на букву А и сжимает на другие буквы	0-2 ошибки → ДЕЛИРИЯ НЕТ ≥ 2 ошибок → 3 этап
3 этап	Изменения уровня сознания Уровень сознания на текущий момент (Richmond Agitation-Sedation Scale)	RASS не 0 → ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ RASS = 0 → 4 этап
4 этап	Дезорганизованное мышление: 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Команда: “Покажите столько пальцев” (покажите 2 пальца) “Теперь сделайте то же другой рукой” (не демонстрируйте) ИЛИ “Добавьте еще один палец” (если пациент не может двигать обеими руками)	≥ 2 ошибок → ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ 0-1 ошибка → ДЕЛИРИЯ НЕТ
Заключение: ДЕЛИРИЙ/делирия нет		

Ричмондская шкала агитации (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)

+4 **ВОИНСТВЕННЫЙ**: воинственен, агрессивен, опасен для окружающих (срочно сообщить врачу об этих явлениях)

+3 **ОЧЕНЬ ВОЗБУЖДЕН**: агрессивен, пытается вырвать трубки, капельницу или катетер (сообщить врачу)

+2 **ВОЗБУЖДЕН**: частые бесцельные движения, сопротивление процедурам

+1 **НЕСПОКОЕН**: тревожен, неагрессивные движения

0 **СПОКОЕН И ВНИМАТЕЛЕН**

-1 **СОНЛИВ**: невнимателен, сонлив, но реагирует всегда на голос

-2 **ЛЕГКАЯ СЕДАЦИЯ**: просыпается на короткое время на голос

-3 **СРЕДНЯЯ СЕДАЦИЯ**: движение или открытие глаз на голос, но нет зрительного контакта

Приложение 2. Шкалы для скрининга недостаточности питания

Краткая шкала оценки пищевого статуса

Скрининговая часть (пункты А-Е)	
А. Снизилось ли за последние 3 мес. количество пищи, которое Вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережевывании и глотании?	серьезное уменьшение количества съедаемой пищи — 0 баллов умеренное уменьшение — 1 балл нет уменьшения количества съедаемой пищи — 2 балла
Б. Потеря массы тела за последние 3 мес.	потеря массы тела более, чем на 3 кг — 0 баллов не знаю — 1 балл потеря массы тела от 1 до 3 кг — 2 балла нет потери массы тела — 3 балла
В. Подвижность	прикован к кровати/стулу — 0 баллов способен вставать с кровати/стула, но не выходит из дома — 1 балл выходит из дома — 2 балла
Г. Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 мес. да — 0 баллов нет — 2 балла	
Д. Психоневрологические проблемы	серьезное нарушение памяти или депрессия — 0 баллов умеренное нарушение памяти — 1 балл нет психоневрологических проблем — 2 балла
Е. Индекс массы тела	<19 кг/м ² — 0 баллов 19-20 кг/м ² — 1 балл 21-22 кг/м ² — 2 балла 23 кг/м ² и выше — 3 балла
Сумма баллов за скрининговую часть: ____/14	
Интерпретация:	
<i>Если сумма баллов за скрининговую часть составила 12-14 баллов — нормальный пищевой статус.</i>	
<i>Если сумма баллов по скрининговой части составила <12 баллов — продолжить опрос далее.</i>	
Ж. Живет независимо (не в доме престарелых или больнице)	нет — 0 баллов да — 1 балл
З. Принимает >3 лекарств в день	да — 0 баллов нет — 1 балл
И. Пролежни и язвы кожи	да — 0 баллов нет — 1 балл
К. Сколько раз в день пациент полноценно питается	1 раз — 0 баллов 2 раза — 1 балл 3 раза — 2 балла
Л. Маркеры потребления белковой пищи: 1 порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, 3/4 стакана йогурта) в день (да/нет) 2 или более порции бобовых и яиц в нед. (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) (да/нет) мясо, рыба или птица каждый день (да/нет)	если 0-1 ответ “да” — 0 баллов если 2 ответа “да” — 0,5 балла если 3 ответа “да” — 1 балл
М. Съедает 2 или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	нет — 0 баллов да — 1 балл
Н. Сколько жидкости выпивает в день	<3 стаканов — 0 баллов 3-5 стаканов — 0,5 балла >5 стаканов — 1 балл
О. Способ питания	не способен есть без помощи — 0 баллов ест самостоятельно с небольшими трудностями — 1 балл ест самостоятельно — 2 балла
П. Самооценка состояния питания	оценивает себя как плохо питающегося — 0 баллов оценивает свое состояние питания неопределенно — 1 балл оценивает себя как не имеющего проблем с питанием — 2 балла
Р. Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста	не такое хорошее — 0 баллов не знает — 0,5 балла такое же хорошее — 1 балл лучше — 2 балла
С. Окружность по середине плеча	20 см и меньше — 0 баллов 21-22 см — 0,5 балла 23 см и больше — 1 балл
Т. Окружность голени	меньше 31 см — 0 баллов 31 см и больше — 1 балл

Общий балл: ____/30

Универсальный скрининг недостаточности питания (Malnutrition Universal Screening Tool — MUST)

ИМТ, кг/м²
>20,0 — 0 баллов
18,5-20,0 — 1 балл
<18,5 — 2 балла

Непреднамеренное снижение
массы тела за предшествующие
3-6 месяцев
<5% — 0 баллов
5-10% — 1 балл
>10% — 2 балла

Наличие у пациента острого
заболевания И
• отсутствие приема пищи >5 дней
ИЛИ
• возможно отсутствие приема пищи
>5 дней
2 балла

Сумма баллов = общий риск мальнутриции
Интерпретация: 0 — низкий риск; 1 — средний риск; ≥2 баллов — высокий риск

0 баллов (низкий риск)
Обычный уход
Повторный скрининг
Стационар — еженедельно
Дома престарелых —
ежемесячно
В обществе — ежегодно
для групп риска,
например, >75 лет

1 балл (средний риск)
Наблюдение
Стационар, дома престарелых — контроль
приема пищи и воды в течении 3 дней,
далее повторный скрининг
(при необходимости — коррекция диеты)
Стационар — еженедельно
Дома престарелых — ежемесячно
Дома — каждые 2-3 мес.

≥2 балла (высокий риск)
Коррекция
Консультация диетолога,
нутрициолога,
дополнительное введение
белка и нутриентов
по необходимости,
коррекция диеты

Скрининг риска недостаточности питания (Nutritional Risk Screening 2002 — NRS-2002)

Таблица 1. Начальный скрининг

1	ИМТ <20,5?	Да/нет
2	Была ли у пациента потеря массы тела за последние 3 мес.?	Да/нет
3	Уменьшилось ли потребление пищи пациентом за последнюю нед.?	Да/нет
4	Есть ли у пациента тяжелое заболевание?	Да/нет

Да: Если при ответе на вопросы таблицы 1 получен хотя бы один положительный ответ, необходимо перейти к вопросам таблицы 2.

Нет: Если при ответе на вопросы таблицы 1 получены все отрицательные ответы, необходимо еженедельно проводить повторный скрининг.

Таблица 2. Финальный скрининг

Степень тяжести нарушений пищевого статуса		Тяжесть заболевания (~повышение потребности организма в белке и нутриентах)	
0 баллов	нормальный пищевой статус	0 баллов	Обычные потребности организма в белке и нутриентах
Легкая степень 1 балл	снижение массы тела >5% за 3 мес. или прием пищи <50-75% от обычного объема на предшествующей нед.	Легкая степень 1 балл	Перелом бедра, пациенты с хроническими заболеваниями, особенно с осложнениями в острой фазе: цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет, онкология
Средняя степень 2 балла	снижение массы тела >5% за 2 мес. или ИМТ 18,5-20,5 кг/м ² + нарушение общего состояния пациента или прием пищи <50-75% от обычного объема на предшествующей нед.	Средняя степень 2 балла	Большая абдоминальная хирургическая операция, инсульт, тяжелая пневмония, злокачественные гематологические опухоли
Тяжелая степень 3 балла	снижение массы тела >5% за 1 мес. (>15% за 3 мес.) или ИМТ <18,5 кг/м ² + нарушение общего состояния пациента или прием пищи 0-25% от обычного объема на предшествующей нед.	Тяжелая степень 3 балла	Травма головы, пересадка костного мозга, пациенты, находящиеся в ОРИТ (APACHE >10)

Примечание:

Баллы за степень тяжести нарушений пищевого статуса + баллы за тяжесть заболевания = общий балл

- Если возраст 70 лет и старше, добавить 1 балл
- 3 и более баллов — нутритивный риск, составляется план нутритивной поддержки
- <3 баллов — еженедельная оценка. Если планируется большое оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутритивной поддержки

ИМТ — индекс массы тела, ОРИТ — отделение интенсивной терапии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Клиническая интерпретация степеней тяжести заболевания, используемых в NRS 2002

1 балл: пациент с хронической патологией находится на стационарном лечении из-за развившегося обострения или осложнений. Пациент ослаблен, однако, мобилен и может перемещаться в пространстве (не находится постоянно в кровати). Потребность в белке повышена, однако, может быть покрыта за счет обычного приема пищи с добавлением сипинга или специализированного питания;

2 балла: пациент находится на постельном режиме из-за заболевания, например, после проведенного хирургического вмешательства на брюшной полости. Потребность в белке в значительной степени повышена, однако может быть покрыта за счет применения специализированных продуктов питания и искусственного питания;

3 балла: пациент находится в ОРИТ на ИВЛ и другие тяжелые состояния. Потребности в белке максимально увеличены и не могут быть покрыты с помощью клинического (искусственного) питания. Значительно усилен распад белка и потеря азота.

Фенотипические и этиологические критерии недостаточности питания

Фенотипические критерии	
Потеря массы тела, %	>5% в течение предшествующих 6 мес. или >10% за период >6 мес.
Низкий ИМТ, кг/м ²	<20 если пациент младше 70 лет <22 если пациент старше 70 лет Для лиц азиатской расы: <18,5 если пациент младше 70 лет <20 если пациент старше 70 лет
Сниженная мышечная масса	По данным анализа состава тела
Этиологические критерии	
Снижение объема потребляемой пищи или нарушение ее усвоения	<50% от энергетических потребностей >1 нед. или любое снижение >2 недель или любая хроническая патология желудочно-кишечного тракта, которая может негативно сказываться на потреблении и усвоении пищи
Воспаление	Заболевание/травма в острой фазе или хроническая патология, сопровождающаяся воспалительной реакцией (например, злокачественное новообразование, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и т.д.)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОРИТ — отделение интенсивной терапии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.



- Способствует восстановлению клеток сердца^{*, 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{*, 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{*, 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА^{*, 6}

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (I2=26) p=0.0026 у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (I5=32) p=0.0082. Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0.041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % (p=0.009), снижение относительного риска первой госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0.013). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии), в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперлипидемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; однократный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагической диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуются принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При однократном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом гемостатическим осложнениям не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо гемостатическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с выраженным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию (или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП) при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбозиса А2. Существенное влияние на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходимо контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с легкими признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гиперлипидемии (гиперлипидемией типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СМТ от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.



1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure, Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz, Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia, Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchetti R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction, Circulation 2002;105: 1897-1903. 4. GISS-HF investigators, Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet. 2008; 372 (9645): 1233-1230. 5. GISS-Prevention investigators, Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial, Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 3,227
импакт-фактор (2018) 1,050

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscriptions

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 19 3'2020

Главный редактор	Оганов Р. Г. (Москва)
Заместители главного редактора	Драпкина О. М. (Москва) Шальнова С. А. (Москва)
Ответственный секретарь	Толпыгина С. Н. (Москва)
Ответственный редактор номера	Концевая А. В. (Москва)
Редакционная коллегия	Бойцов С. А. (Москва) Бритов А. Н. (Москва) Бузиашивили Ю. И. (Москва) Бубнова М. Г. (Москва) Васюк Ю. А. (Москва) Вебер В. Р. (Великий Новгород) Габинский Я. Л. (Екатеринбург) Галевич А. С. (Казань) Глезер М. Г. (Москва) Горбунов В. М. (Москва) Гринштейн Ю. И. (Красноярск) Драпкина О. М. (Москва) Калинина А. М. (Москва) Концевая А. В. (Москва) Мамедов М. Н. (Москва) Марцевич С. Ю. (Москва) Небиеридзе Д. В. (Москва) Недогода С. В. (Волгоград) Ойроткинова О. Ш. (Москва) Подзолков В. И. (Москва) Погосова Н. В. (Москва) Скрипникова И. А. (Москва) Таратухин Е. О. (Москва) Толпыгина С. Н. (Москва) Шальнова С. А. (Москва) Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Международный редакционный совет	Алекперов Э. З. (Баку, Азербайджан), Чазова И. Е. (Москва, Россия), Габинский В. Л. (Атланта, США), Митьковская Н. П. (Минск, Республика Беларусь), Сейсембеков Т. З. (Астана, Казахстан), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)
Редактор	Метельская В. А. (Москва)
Шеф-редактор	Родионова Ю. В. (Москва)
Выпускающий редактор	Рыжова Е. В. (Москва)
Корректор	Чекрыгина Л. Л. (Москва)
Адрес Редакции:	101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3 тел./факс: +7 (495) 621 01 22; тел. +7 (495) 623 86 36 e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru
Издательство:	ООО "Силиция-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509 тел. +7 (985) 768 43 18 e-mail: cardio.nauka@yandex.ru www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПМ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,227
Impact-factor (2018) 1,050

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

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

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 3'2020

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Tolpygina S. N. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Buzhshvili J. I. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Drapkina O. M. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oynotkina O. Sh. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

Elman Z. Alekperov (Baku, Azerbaijan), Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Vladimir L. Gabinsky (Atlanta, USA), Natalya P. Mitkovskaya (Minsk, Republic of Belarus), Telman Z. Seysembekov (Astana, Kazakhstan), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja 509
Tel. +7 (985) 768 43 18
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Хлынова О. В., Шишкина Е. А., Абгарян Н. И.
Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза

Никитина Е. А., Мелетев И. С., Соловьев О. В., Чичерина Е. Н.

Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа

Округин С. А., Репин А. Н.

Изменения структуры осложнений при остром инфаркте миокарда в течение десяти лет наблюдения: гендерные особенности

Сахарный диабет и метаболический синдром

Хорламченко А. А., Каретникова В. Н., Кочергина А. М., Игнатова Ю. С., Белик Е. В., Груздева О. В., Брель Н. К., Коков А. Н., Барбараш О. Л.

Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Сердечная недостаточность

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Фибрилляция предсердий

Курашин В. К., Боровкова Н. Ю., Боровков Н. Н., Курашина В. А., Бакка Т. Е.

Клинико-патогенетическая характеристика и тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий в стационаре терапевтической кардиологии на современном этапе

Гиперхолестеринемия

Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Усова Н. Э.

Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике

Эпидемиология и профилактика

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А.

Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе

Калинина А. М., Горный Б. Э., Кушунина Д. В., Драпкина О. М.

Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость

Исследования и регистры

Шальнова С. А., Драпкина О. М.

Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России

Contents

Ischemic heart disease and myocardial infarction

155 Khlynova O. V., Shishkina E. A., Abgaryan N. I.
Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity

161 Nikitina E. A., Meletev I. S., Soloviev O. V., Chicherina E. N.
Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes

168 Okrugin S. A., Repin A. N.
Changes in pattern of complications in acute myocardial infarction over a ten-year follow-up: gender specificities

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

172 Khorlamchenko A. A., Karetnikova V. N., Kochergina A. M., Ignatova Yu. S., Belik E. V., Gruzdeva O. V., Brel N. K., Kokov A. N., Barbarash O. L.
Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes

Heart failure

181 Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.
Analysis of the relationship between systemic inflammation and diastolic dysfunction in patients with heart failure and rheumatoid arthritis

Atrial fibrillation

186 Kurashin V. K., Borovkova N. Yu., Borovkov N. N., Kurashina V. A., Bakka T. E.
Clinical and pathogenetic characteristics and management of patients with atrial fibrillation in a cardiology department at the present time

Hypercholesterolemia

191 Galimova L. F., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Usova N. E.
Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice

Epidemiology and prevention

197 Vilkov V. G., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Имаева A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A.
Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up

204 Kalinina A. M., Gornyy B. E., Kushunina D. V., Drapkina O. M.
Integrated assessment of the potential for cardiovascular prevention according to the screening results and its prognostic significance

Studies and registers

209 Shalnova S. A., Drapkina O. M.
Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia

Клинический случай

Котова Д. П., Котов С. В., Шеменкова В. С., Краснов В. Г.

Клинический случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии после нефрэктомии у пациента с опухолью почки

Обзоры

Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М.
Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей

Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Горный Б. Э., Драпкина О. М.

Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации

Корнева Ю. С., Украинец Р. В.

Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании

Клочков В. А.

Телемедицина. “Детские” болезни или серьезные проблемы

Информация

Clinical case

216 Kotova D. P., Kotov S. V., Shemenkova V. S., Krasnov V. G.

Stress-induced cardiomyopathy after nephrectomy in a patient with a kidney cancer: a case report

Reviews

219 Kontsevaya A. V., Myrzammatova A. O., Drapkina O. M.
Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I

227 Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 2

232 Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice

240 Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu.

Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models

248 Myrzammatova A. O., Kontsevaya A. V., Gornyy B. E., Drapkina O. M.

Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation

255 Korneva Yu. S., Ukrainets R. V.

The role of the cardiac lymphatic system in the development and progression of heart failure and novel therapeutic approaches for its management in post-infarction cardiac remodeling

261 Klochkov V. A.

Telemedicine. “Childish” diseases or serious problems

Information

266

Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза

Хлынова О. В.¹, Шишкина Е. А.¹, Абгарян Н. И.²

¹ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера" Минздрава России. Пермь; ²ГБУЗ ПК "Клинический кардиологический диспансер". Пермь, Россия

Цель. Изучение ассоциации цитокинового статуса и степени выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В период с 11.2018г по 07.2019г в исследование были включены 92 пациента с ИМ, госпитализированных в отделение кардиологии ГБУЗ ПК "Клинический кардиологический диспансер" г. Перми. Группу контроля составили 23 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. Помимо стандартного обследования, методом иммуноферментного анализа всем пациентам проводилось определение концентрации в крови интерлейкинов (ИЛ)-6, -10, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α, С-реактивного белка).

Результаты. Результаты исследования демонстрируют значимое повышение плазменного уровня ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивного белка в группе пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля. Увеличение концентрации ИЛ-6, ФНО-α, а также цитокинового индекса (ЦИ) — ИЛ-6/ИЛ-10 происходит пропорционально степени выраженности коронарного атеросклероза. Установлена прямая зависимость между индексом тяжести поражения коронарных артерий (КА) Gensini score и ИЛ-6, ФНО-α, ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10.

Заключение. Дальнейшее изучение показателей цитокинового профиля у больных ИМ позволит расширить патогенетические представления об атеросклерозе коронарных артерий. Повышение сывороточных концентраций ИЛ-6, ФНО-α и ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 ассоциировано с нарастанием степени атеросклероза КА и может быть использовано в качестве возможного предиктора тяжести атеросклеротического поражения артерий коронарного русла.

Ключевые слова: цитокины, инфаркт миокарда, индекс Gensini, взаимосвязь.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/06-2019

Рецензия получена 22/08-2019

Принята к публикации 04/09-2019



Для цитирования: Хлынова О. В., Шишкина Е. А., Абгарян Н. И. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2316. doi:10.15829/1728-8800-2020-2316

Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity

Khlynova O. V.¹, Shishkina E. A.¹, Abgaryan N. I.²

¹E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm; ²Clinical Cardiology Dispensary. Perm, Russia

Aim. To study the association of cytokine status with coronary atherosclerosis severity in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Between 11.2018 and 07.2019, 92 patients hospitalized with MI in Perm Clinical Cardiology Dispensary were included in the study. The control group consisted of 23 patients with stable coronary artery disease. In addition to the standard examination, enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of interleukins (IL)-6, -10, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), C-reactive protein.

Results. Significant increase in plasma IL-6, TNF-α and C-reactive protein levels in MI patients compared with the control group. The increase in the concentration of IL-6, TNF-α, as well as the IL-6/IL-10 ratio occurs in proportion to coronary atherosclerosis severity. A direct correlation of Gensini score with IL-6, TNF-α, and IL-6/IL-10 ratio was established.

Conclusion. Further study of cytokine profile parameters in MI patients will help a clearer understanding pathogenesis of coronary artery atherosclerosis. An increase in concentrations of IL-6, TNF-α, and IL-6/IL-10 ratio is associated with an increase in coronary atherosclerosis severity and can be used in practice for its prediction.

Key words: cytokines, myocardial infarction, Gensini score, relationship.

Relationships and Activities: none.

Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Shishkina E. A. * ORCID: 0000-0001-6965-7869, Abgaryan N. I. ORCID: 0000-00001-6946-5545.

*Corresponding author: doctor.shishkina@yandex.ru

Received: 30/06-2019

Revision Received: 22/08-2019

Accepted: 04/09-2019

For citation: Khlynova O. V., Shishkina E. A., Abgaryan N. I. Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2316. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2316

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru

Тел.: +7 (902) 833-69-33, +7 (922) 313-94-15

[Хлынова О. В. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Шишкина Е. А. * — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Абгарян Н. И. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-00001-6946-5545].

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФК — функциональный класс, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЦИ — цитокиновый индекс.

Введение

По данным Росстата в 2016г в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 904055 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Существенный вклад в структуру общей и сердечно-сосудистой смертности вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). Установлено, что ИБС, как хроническое заболевание, имеет периоды стабильного течения и обострений. Инфаркт миокарда (ИМ), представляя собой один из вариантов дестабилизации “хронической” ИБС, зачастую приводит к инвалидизации трудоспособного населения, росту экономических затрат. Высокая распространенность и социальная значимость ИМ диктуют необходимость поиска универсальных прогностических маркеров, которые имели бы последующее значение в диагностике и профилактике ИБС.

Проведенные эпидемиологические исследования позволяют отнести возраст, мужской пол, курение, гиперлипидемию, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета к хорошо изученным факторам риска развития ИБС [2]. Помимо этого, в качестве одного из центральных звеньев патогенеза ИБС рассматривается воспалительная реакция [3]. Фундаментальная роль воспаления установлена на всех этапах атерогенеза: от его инициации до развития, в конечном итоге, тромботических осложнений. В ряде клинических исследований авторами показана существенная роль С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -8, -10 как в формировании и прогрессировании атеросклероза, так и в повреждении атеросклеротической бляшки с развитием острых коронарных событий [4, 5]. Известно, что избыточная продукция медиаторов воспаления при ИМ приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции и осложнений [6, 7].

Вместе с тем следует отметить, что работы, в которых цитокиновый статус у больных ИМ был бы представлен в зависимости от тяжести поражения артерий коронарного бассейна, немногочисленны. Все вышесказанное предопределило актуальность настоящего исследования.

Цель — изучить взаимосвязь цитокинового статуса с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у больных ИМ.

Материал и методы

В исследование были включены 92 пациента, госпитализированных в ГБУЗ ПК “Клинический кардиологический диспансер” в течение 24 ч от момента начала заболевания с установленным диагнозом ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST в период с 11.2018г по 07.2019г.

Диагноз ИМ устанавливали согласно клиническим, электрокардиографическим и лабораторным критериям в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Исследование носило открытый проспективный характер. На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 8 от 02.10.2018). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с тяжелыми сопутствующими и клинически значимыми ассоциированными состояниями (сахарным диабетом, острым нарушением мозгового кровообращения давностью <1 года, онкологическими, острыми инфекционными и аллергическими заболеваниями, заболеваниями крови, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью >II функционального класса (ФК) по NYHA на момент развития ИМ), отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам проводились биохимический и “развернутый” общий анализ крови, определялись показатели липидного спектра. На 5-7 сут. развития ИМ утром натощак у всех обследуемых проводился забор крови путем пункции кубитальной вены по стандартизированной методике. Кровь центрифугировали, полученные образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70° С. Для определения концентрации в крови ИЛ-6, -10, ФНО- α использовали метод иммуноферментного анализа. Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа. Использовали наборы реактивов производства ЗАО “Вектор-Бест”, г. Новосибирск.

Помимо стандартного инструментального обследования всем пациентам группы наблюдения выполнялась селективная коронарная ангиография. При анализе коронарных ангиограмм оценивались локализация поражения, процент имеющегося стеноза и количество стенозированных сегментов КА. В соответствии с алгоритмом подсчета по стандартной методике определяли индекс Gensini score [8]. В зависимости от степени стеноза КА присваивали соответствующие баллы. Для сужений 25%, 50%, 75%, 90%, 99%, 100% были определены баллы 1, 2, 4, 8, 16 и 32, соответственно. Полученное значение умножали на коэффициент от 0,5 до 5,0 с учетом локализации стеноза КА.

Контрольную группу составили 23 пациента, сопоставимых по полу, возрасту, основным факторам сердечно-сосудистого риска, с установленным согласно современным рекомендациям диагнозом стабильной стенокардии II-III ФК.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Для проверки типа распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение большинства количественных признаков не соответствовало нормальному, для описания признаков использовали медиану (Me), 25й и 75й процентиля. Для сравнения количественных признаков применяли тест Манна-Уитни. Для определения характера связи между изучаемыми параметрами использовали

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных с ИМ

Параметр	Всего, n (%)
Возраст, лет	49,01 (44; 55)
Мужчины, n (%)	79 (85,9%)
Женщины, n (%)	13 (14,1%)
ИМТ, кг/м ²	28,69 (25,6; 31,7)
Ожирение, n (%)	26 (28,2%)
Курение, n (%)	62 (67,4%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	59 (64,1%)
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (72,8%)
ПИКС в анамнезе, n (%)	9 (9,7%)
Q-ИМ, n (%)	65 (70,66%)
ИМ передней локализации, n (%)	52 (56,53%)
ИМ непередней локализации, n (%) (включая нижний, боковой, задний)	40 (43,47%)
Killip II-IV, n (%)	4 (4,21%)

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы, 25-го, 75-го перцентилей, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ИМТ — индекс массы тела.

коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди наблюдаемых пациентов с ИМ преобладали мужчины — 79 (85,9%) человек. Клинико-anamnestическая характеристика больных ИМ представлена в таблице 1. Возраст обследуемых находился в пределах 26–60 лет, медиана возраста пациентов составила 49,01 (44; 55) лет. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИМ наиболее часто встречались артериальная гипертензия (72,8%), курение (67,4%), гиперхолестеринемия (64,1%). В качестве сопутствующего диагноза у каждого третьего больного ИМ встречалось ожирение (28,2%). Перенесенный ранее ИМ отмечался у 9 (9,7%) человек. Наиболее часто встречался Q-ИМ (70,7%), передний ИМ (56,3%). ИМ с подъемом сегмента ST регистрировали у 71 (77,2%) пациента. Среди поступивших пациентов острую сердечную недостаточность II–IV ФК по классификации Killip диагностировали у 4,2% пациентов.

В представленном исследовании поражение в бассейне одной КА определялось у 48 (52,2%) пациентов, двух КА — у 26 (28,3%), трех КА — у 18 (19,6%) пациентов. При анализе коронароангиограмм проводили подсчет индекса Gensini score. Значения индекса Gensini находились в диапазоне от 1 до 192 баллов, медиана составила 53,2 (30; 63,5). Далее все пациенты были разделены на группы по медиане для шкалы Gensini: умеренное поражение КА от 1 до 53 баллов ($n=56$, 60,9%), выраженное поражение КА >53 баллов ($n=36$, 39,2%).

При сравнении пациентов в зависимости от локализации и вариантов ИМ значимых различий в показателях уровней маркеров воспаления не получено. Вместе с тем, средние значения ИЛ-6, ФНО- α и СРБ значимо отличались от таковых в сравнении с группой контроля ($n=23$). Для ИЛ-6 в группе пациентов с ИМ среднее значение составило 8,18 (1,9; 9,39) пг/мл vs 1,35 (0,93; 2,03) пг/мл в группе пациентов со стабильной стенокардией ($p < 0,0001$), для СРБ — 25,28 (5,25; 36,25) vs 4,02 (1,38; 7,99) мг/л ($p < 0,0001$), для ФНО- α — 6,87 (1,57; 8,46) vs 0,41 (0,001; 0,67) пг/мл, соответственно ($p < 0,0001$).

Полученные результаты имеют патогенетическое объяснение и находят подтверждение в работах других отечественных и зарубежных исследователей [9–11]. Значимое повышение плазменного уровня маркеров воспаления у пациентов с ИМ происходит в рамках системного воспалительного ответа.

Следующим этапом исследования было определение уровня маркеров воспаления в зависимости от тяжести поражения КА. Сравнение концентраций маркеров воспаления не выявило статистически значимых различий в зависимости от морфологии коронарного атеросклероза. Тем не менее, в группе пациентов с трехсосудистым поражением КА, цитокиновый индекс (ЦИ), рассчитанный как соотношение провоспалительного ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10, статистически значимо превышал таковой у пациентов с однососудистым поражением КА — 3,91 (1,15; 5,32) vs 2,07 (0,58; 2,15), соответственно ($p=0,04$). Уровни ИЛ-6, ФНО- α , а также значение ЦИ были статистически значимо выше у пациентов с более тяжелым поражением КА (таблица 2). Значения СРБ и ИЛ-10 в указанных группах пациентов значимо не отличались.

Поиск корреляций позволил определить прямую достоверную зависимость между значениями ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и уровнем глюкозы крови — $R=0,22$, $p=0,04$; $R=0,25$; $p=0,02$, $R=0,21$; $p=0,04$, соответственно; ИЛ-6, ФНО- α и индексом атерогенности — $R=0,27$, $p=0,013$; $R=0,28$; $p=0,01$, соответственно; ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , ЦИ и значением скорости оседания эритроцитов — $R=0,35$, $p=0,01$; $R=0,48$; $p < 0,0001$; $R=0,36$, $p < 0,0001$; $R=0,34$; $p=0,001$, соответственно. Определены достоверные положительные корреляции между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-6 и СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α , ИЛ-6 и ЦИ. Положительные прямые связи определены также для уровней СРБ и ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и ЦИ. Наиболее сильные взаимосвязи получены для ФНО- α и ИЛ-6 ($R=0,99$, $p < 0,0001$), а также ЦИ и ФНО- α ($R=0,72$, $p < 0,0001$) (таблица 3). Полученные результаты свидетельствуют об однонаправленности изменения цитокинового профиля и согласуются с данными, представленными другими исследователями [6]. При анализе связей между уровнями маркеров воспаления и фракцией выброса левого желудочка,

Таблица 2

Маркеры воспаления у пациентов с ИМ
в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза

Маркеры воспаления	Шкала Gensini, баллы		p
	<53, n=56 (60,86%)	>53, n=36 (39,14%)	
ИЛ-6, пг/мл	7,0 (1,49; 8,02)	10,41 (2,89; 14,76)	0,036*
ИЛ-10, пг/мл	4,32 (2,13; 6,34)	3,28 (0,85; 5,2)	нд
СРБ, мг/л	23,31 (4,0; 35,45)	27,6 (6,2; 42,5)	нд
ФНО-α, пг/мл	5,81 (7,06; 10,8)	8,87 (2,75; 13,22)	0,031*
ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10	1,57 (0,49; 1,86)	3,86 (1,21; 6,2)	0,0002*

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25-го, 75-го перцентилей, нд — недостоверно, * — различия статистически значимы.

Таблица 3

Взаимосвязь маркеров воспаления с клиническими,
биохимическими и ангиографическими параметрами

Фактор	ИЛ-6 (пг/мл)		ИЛ-10 (пг/мл)		СРБ (мг/л)		ФНО-α (пг/мл)		ЦИ	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Возраст	0,17	0,1	0,05	0,956	0,035	0,738	0,16	0,122	0,17	0,118
Пол	0,07	0,465	0,67	0,5	0,05	0,624	0,06	0,529	0,04	0,671
Курение	0,047	0,675	-0,09	0,389	-0,07	0,487	0,05	0,645	0,09	0,423
Глюкоза	0,22	0,04*	0,25	0,02*	0,16	0,12	0,21	0,04*	0,03	0,780
Общий ХС	0,17	0,12	0,08	0,456	0,2	0,05	0,17	0,11	0,15	0,170
СОЭ	0,35	0,01*	-0,08	0,445	0,48	0,000*	0,36	0,000*	0,34	0,001*
ИЛ-6	-	-	0,58	0,000*	0,59	0,000*	0,99	0,000*	0,72	0,000*
ИЛ-10	0,58	0,000*	-	-	0,41	0,000*	0,57	0,000*	-0,18	0,095
СРБ	0,59	0,000*	0,41	0,000*	-	-	0,59	0,000*	0,31	0,003*
ФНО-α	0,99	0,000*	0,57	0,000*	0,59	0,000*	-	-	0,72	0,000*
Класс Killip II-IV	0,39	0,02	0,18	0,30	0,15	0,401	0,39	0,024	0,25	0,157
ФЖ	0,28	0,038*	0,18	0,180	0,18	0,180	0,28	0,042*	0,14	0,329
Стеноз ствола ЛКА	0,26	0,013*	0,23	0,033*	0,005	0,962	0,26	0,013*	0,17	0,118
Индекс Gensini	0,24	0,023*	-0,02	0,83	0,07	0,501	0,25	0,021*	0,39	0,0003*
ФВ ЛЖ	-0,13	0,220	0,01	0,922	-0,07	0,503	-0,13	0,207	-0,21	0,059

Примечание: ЛКА — левая КА, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХС — холестерин, R — коэффициент корреляции, * — различия статистически значимы.

показателями холестерина обмена, возрастом, полом и статусом курения пациентов достоверные корреляции отсутствовали (таблица 3). Вместе с тем, установлена положительная связь между уровнями ИЛ-6, ФНО-α и классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip ($R=0,39$, $p=0,02$; $R=0,39$, $p=0,024$), а также развитием фибрилляции желудочков, возникшей во время процедуры чрескожного коронарного вмешательства ($R=0,28$, $p=0,038$, $R=0,28$, $p=0,042$).

Отдельно было выявлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и ангиографическими характеристиками пациентов с ИМ. Наличие стеноза ствола левой коронарной артерии напрямую коррелирует с плазменными уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α ($R=0,26$, $p=0,013$, $R=0,23$, $p=0,033$, $R=0,26$, $p=0,013$). Кроме того, установлена прямая связь между индексом тяжести поражения КА Gensini score и ИЛ-6, ФНО-α ($R=0,24$, $p=0,023$, $R=0,25$, $p=0,021$). При

этом наиболее выраженная взаимосвязь отмечена между ЦИ и количеством баллов по шкале Gensini score ($R=0,39$, $p=0,0003$).

Обсуждение

Значимое повышение маркеров воспаления в сыворотке крови больных ИМ в сравнении с группой контроля свидетельствует о ключевой роли воспаления в развитии атеросклероза. Известно, что вследствие асептического некроза при ИМ происходит существенная активация системного воспалительного ответа, а пациенты с ИМ находятся в острой стадии воспалительной реакции [11]. В литературе накоплено достаточное количество работ, подтверждающих, что именно провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ИБС и развитии острого коронарного синдрома. Среди провоспалительных цитокинов особого внимания заслуживают ИЛ-6 и ФНО-α. Установлено, что ИЛ-6 продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, моно-

цитами, кардиомиоцитами, адипоцитами, гладкомышечными клетками КА. Роль ИЛ-6 в развитии и прогрессировании атеросклероза не вызывает сомнений. Согласно метаанализу, включившему данные 125222 участников 82 исследований, установлена взаимосвязь между развитием ИБС и уровнем ИЛ-6 [5]. В другом исследовании (2007) [12] определено, что исходная концентрация ИЛ-6 служит независимым предиктором прогрессирования атеросклероза в течение 5 лет наблюдения. Сообщается, что концентрация ИЛ-6 может не только отражать тяжесть течения атеросклероза, но и косвенно характеризовать стабильность атеросклеротической бляшки. В свою очередь, ФНО- α , продуцируемый моноцитами и макрофагами, является “многофункциональным” цитокином воспаления, который за счет активации различных рецепторов обладает способностью определять уровень экспрессии провоспалительных цитокинов, прогрессирование атеросклероза, а также повреждение атеросклеротической бляшки [13]. Кроме того, в настоящее время широко обсуждается прогностическая роль маркеров воспаления в развитии осложнений ИМ. В одном из исследований (2017) было показано, что повышение сывороточных значений ИЛ-6 и ФНО- α ассоциируется с развитием острой левожелудочковой недостаточности и высокой вероятностью смертельного исхода [6].

Несмотря на актуальность представленной проблемы и большое количество работ, подтверждающих взаимосвязь ИЛ-6 и ФНО- α с развитием и исходами ИМ, имеется ограниченное количество публикаций, в которых уровень маркеров воспаления представлен в зависимости от тяжести поражения артерий коронарного бассейна. В исследовании (2011) [14] повышение степени активности субклинического поражения происходило при увеличении степени стенозов КА.

В настоящее время шкала Gensini является удобным инструментом в оценке степени тяжести коронарного атеросклероза, поскольку учитывает не только степень и локализацию стенозов КА, но и их функциональную значимость. Известны данные и о прогностической значимости этой шкалы. По результатам наблюдения (2012) с участием 10 тыс. пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, через год наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано у пациентов, имевших значение баллов по шкале Gensini >53 [15]. Тем не менее, данные об исследованиях, в которых проводилось бы изучение ассоциации маркеров воспаления и степени выраженности коронарного атеросклероза с учетом баллов по шкале Gensini, в отечественной литературе отсутствуют.

Все вышесказанное дает основание предположить, что дальнейшее изучение прогностической значимости маркеров воспаления у больных ИМ и уточнение ассоциации их плазменного уровня со степенью выраженности коронарного атеросклероза представляется достаточно перспективным.

Полученные результаты демонстрируют наличие статистически значимо более высоких плазменных концентраций ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с более выраженным атеросклеротическим поражением КА (10,41 (2,89; 14,76) vs 7,0 (1,49; 8,02) пг/мл, $p=0,036$ и 8,87 (2,75; 13,22) vs 5,81 (7,06; 10,8) пг/мл, $p=0,031$, соответственно). Наличие установленных положительных корреляций между индексом Gensini и значениями ИЛ-6 и ФНО- α (таблица 3) подтверждает участие указанных маркеров воспаления в реализации воспалительного ответа у больных ИМ и может служить дополнительным предиктором степени тяжести коронарного атеросклероза.

С учетом имеющихся в настоящее время доказательств роли цитокинов в прогнозе развития сердечно-сосудистых событий, можно полагать, что определение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИМ представляет несомненный интерес.

В представленной работе, несмотря на отсутствие значимых различий в уровне противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в зависимости от степени поражения КА, определение ЦИ, рассчитанного как соотношение провоспалительного ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10, позволило выявить статистически значимые различия. Действительно, пациенты с индексом Gensini >53 баллов характеризовались более высоким ЦИ (3,86 (1,21; 6,2) vs 1,57 (0,49; 1,86), $p=0,0002$). Установлена прямая зависимость между тяжестью поражения КА и ЦИ ИЛ6/ИЛ10 ($R=0,39$, $p=0,0003$).

Заключение

Таким образом, развитие ИМ сопровождается повышением уровней плазменных концентраций ИЛ-6 и ФНО- α , а степень активации указанных цитокинов зависит от тяжести атеросклеротического поражения артерий коронарного русла. Увеличение ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 у пациентов с ИМ происходит пропорционально тяжести коронарного атеросклероза. Возникновение таких осложнений ИМ, как острая сердечная недостаточность и фибрилляция желудочков, ассоциировано с повышением ИЛ-6 и ФНО- α .

Дальнейшее изучение показателей цитокинового профиля у больных ИМ с расчетом ЦИ позволит расширить патогенетические представления об атеросклерозе КА. ИЛ-6, ФНО- α , ЦИ ИЛ-6/ИЛ-10 могут обладать диагностической ценностью в идентификации пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением КА. Последующее наблюдение за возможными неблагоприятными исходами в группе пациентов с избыточной активацией цитокинового статуса может иметь определенную прогностическую значимость.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Official website of Federal state statistics service. (in Russ.) Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_13/Main.htm (22.07.2019).
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Libby P, Ridker MP, Hansson KG, et al. Inflammation in atherosclerosis. From pathology to practice. JACC. 2009;54(23):2129-38. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
4. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17(1):1-11. doi:10.5551/jat.2600.
5. Sarwar N, Butterworth A, Freitag D, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012;379(9822):1205-13. doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
6. Soldatova OV, Kubyshkin AV, Ushakov AV, et al. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(1):92-100. (In Russ.) Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В. и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(1):92-100. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-92-100.
7. Prudnikov AR, Shchupakova AN. The role of cytokines in the diagnosis of unstable atherosclerotic plaque. Vestnik VGMU. 2018;17(5):28-42. (In Russ.) Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки. Вестник ВГМУ. 2018;17(5):28-42. doi:10.22263/2312-4156.2018.5.28.
8. Gensini GG A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1983;51:606. doi:10.1016/S0002-9149(83)20105-2.
9. Chukaeva II, Orlova NV, Spiriyakina YaG, et al. Cytokine activity in patients with acute myocardial infarction. Russ J Cardiol. 2010;(4):5-9. (In Russ.) Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г. и др. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2010;(4):5-9. doi:10.15829/1560-4071-2010-4-5-9.
10. Oganov RG, Zakirova AD, Zakirova AN, et al. Immunoinflammatory response in acute coronary syndrome. Rational Pharmacother Card. 2007;(5):15-9. (In Russ.) Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2007;(5):15-9.
11. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
12. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Relative value of inflammatory, hemostasis, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke. The Edinburgh artery study. Circulation. 2007;115:2119-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029.
13. Zhang P, Wu X, Li G, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(14):e6569. doi:10.1097/MD.00000000000006569.
14. Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalap VV, et al. Clinical and prognostic value of interleukin-12 in patients with acute myocardial infarction. Med. Immunol. 2011;13(2-3):219-26. (In Russ.) Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда. Медицинская иммунология. 2011;13(2-3):219-26. doi:10.15789/1563-0625-2011-2-3-219-226.
15. Ndrepepa G, Tada T, Fusaro M. Association of coronary atherosclerosis burden with clinical presentation and prognosis in patients with stable and unstable coronary artery disease. Clin Res Cardiol. 2012;101(12):1002-11. doi:10.1007/s00392-012-0490-9.

Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа

Никитина Е. А., Мелетев И. С., Соловьев О. В., Чичерина Е. Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Определение независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД-2). На основании полученных результатов разработать модель по оценке прогноза в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациентов с СД-2, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с ОКС в период с января 2016г по февраль 2017г. Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Через 12 мес. после ОКС у пациентов с СД-2 оценена частота неблагоприятных СССР: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, экстренная хирургическая реваскуляризации миокарда. Дополнительно анализировали достижение комбинированной конечной точки (ККТ), включающей все перечисленные неблагоприятные исходы. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=34) — пациенты с зарегистрированными неблагоприятными СССР; 2 группа (n=86) — пациенты без СССР за период наблюдения. Факторы, связанные с возникновением ККТ, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов развития неблагоприятных СССР. С целью прогнозирования развития ККТ у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2 строили логит-модель. Для характеристики модели проведен ROC-анализ.

Результаты. Установлены независимые факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных СССР в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС: средняя степень тяжести инфаркта

миокарда по Д.М. Аронову, гипертриглицеридемия, снижение variability ритма сердца (SDNN <80 мс), наличие сегментов коронарных артерий со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в остром периоде. На основании независимых факторов создана логит-модель прогнозирования неблагоприятных СССР в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Заключение. Разработанная модель прогнозирования риска у пациентов с ОКС и СД-2 на основании доступных клинических и лабораторно-инструментальных данных позволяет определить вероятность развития неблагоприятных СССР в течение 12 мес.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/10-2019

Рецензия получена 08/10-2019

Принята к публикации 12/11-2019



Для цитирования: Никитина Е. А., Мелетев И. С., Соловьев О. В., Чичерина Е. Н. Прогнозирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после эпизода острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2357. doi:10.15829/1728-8800-2020-2357

Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes

Nikitina E. A., Meletev I. S., Soloviev O. V., Chicherina E. N.

Kirov State Medical University. Kirov, Russia

Aim. To determine independent predictors of adverse cardiovascular events (ACE) and to develop a long-term (12 months) prognostic model after an episode of acute coronary syndrome (ACS) in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 120 T2D patients hospitalized due to ACS in the period from January 2016 to February 2017. All patients underwent standard diagnostic tests. Twelve months after ACS, the incidence of ACE in T2D patients was assessed: cardiovascular mortality, myocardial infarction, emergency surgical revascularization. Additionally, we analyzed composite endpoint (CEP), including all of the adverse outcomes listed. Patients were divided

into 2 groups: group 1 (n=34) — patients with ACE; group 2 (n=86) — patients without ACE. Factors associated with the CEP were then included in the logistic regression to determine independent predictors of ACE. In order to predict the development of CEP in patients with ACS and T2D, a logit model was created. To process the model, a ROC analysis was performed.

Results. Independent factors associated with ACE for 12 months in T2D patients after an ACS were established: MI of moderate severity (D. M. Aronov classification); hypertriglyceridemia; decreased heart rate variability (SDNN<80 ms); segments with significant coronary stenosis in the amount of ≥ 3 ; no surgical revascularization during acute MI. Based

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikitinae1991@mail.ru

Тел.: +7 (953) 687-18-44

[Никитина Е. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7316-3252, Мелетев И. С. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2712-8162, Соловьев О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2590-9283, Чичерина Е. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9208-1431].

on independent factors, a logit model was developed for assessing 12-month risk of ACE in T2D patients after an ACS.

Conclusion. The developed risk prediction model for T2D patients after ACS, based on accessible diagnostic tests, allows to determine the probability of ACE within 12 months.

Key words: acute coronary syndrome, type 2 diabetes, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Nikitina E. A. * ORCID: 0000-0002-7316-3252, Meletev I. S. ORCID: 0000-0003-2712-8162, Soloviev O. V. ORCID: 0000-0002-2590-9283, Chicherina E. N. ORCID: 0000-0001-9208-1431.

*Corresponding author: nikitinae1991@mail.ru

Received: 01/10-2019

Revision Received: 08/10-2019

Accepted: 12/11-2019

For citation: Nikitina E. A., Meletev I. S., Soloviev O. V., Chicherina E. N. Prediction of the long-term risk of adverse cardiovascular events after an episode of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2357. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2357

ВРС — вариабельность ритма сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПН — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПКА — правая коронарная артерия, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМ-ЭКГ — суточное электрокардиографическое мониторирование, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является пандемия неинфекционных заболеваний, среди которых наиболее распространены сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД). Зачастую СД рассматривается как сердечно-сосудистое заболевание, поскольку подавляющее большинство пациентов с СД (до 80%) умирает от сердечно-сосудистых осложнений [1]. Хорошо известно, что СД является частым спутником острого коронарного синдрома (ОКС). По данным международных регистров ОКС распространенность СД при ОКС составляет от 22 до 65% [2]. СД 2 типа (СД-2) — хорошо изученный, независимый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС. Наличие СД при ОКС увеличивает частоту госпитальной летальности и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде, что подтверждается результатами крупных исследований и метаанализов [3, 4]. С целью снижения смертности при ОКС у пациентов с СД-2 активно изучаются факторы, оказывающие влияние на риск развития неблагоприятных исходов. В проведенных ранее исследованиях показана неблагоприятная прогностическая роль таких факторов, как возраст, выраженная сопутствующая патология, снижение фракции выброса левого желудочка, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличие ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), многососудистое поражение коронарного русла и т.д. [5, 6]. В настоящее время научный интерес представляет разработка прогностических моделей неблагоприятных исходов у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС на основе доступных лабораторных и инструментальных показателей, что может позволить уже на госпитальном этапе корректировать план лечебно-диагностических мероприятий.

Целью представленного исследования явилось определение независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ОКС в сочетании с СД-2 и на основа-

нии полученных результатов разработка модели по оценке прогноза в течение 12 мес. у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов с СД-2, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии неинвазивного сосудистого центра КОГКБУЗ “Центр кардиологии и неврологии” с направительным диагнозом “острый коронарный синдром” в период с января 2016г по февраль 2017г. Из 120 пациентов нестабильная стенокардия была диагностирована у 59 (49,2%), инфаркт миокарда (ИМ) — у 61 (50,8%) больных. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России (20 ноября 2015г, протокол № 14). Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов в диапазоне 40-75 лет, наличие диагностированных нестабильной стенокардии, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: СД 1 типа, фибрилляция предсердий, полная блокада левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степеней, гемодинамически значимые врожденные или приобретенные пороки сердца, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, тяжелая и среднетяжелая анемия, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, онкологические заболевания, аутоиммунные и системные воспалительные болезни, психические расстройства. Помимо стандартных общеклинических показателей, всем пациентам определяли показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин (ХС) липопротеинов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛПН), углеводного обмена: глюкоза плазмы крови, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), уровень креатинина, рассчитывали СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Степень тяжести ИМ определяли по классификации Аронова Д. М. (2014г) [7]. Всем пациентам на 1-2 сут. госпитализации проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование (аппарат Vivid Pro, США) по стандартной методике и из стандартных доступов. На 10-14 сут. госпитализации выполнено суточное электрокардиографическое

Таблица 1

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	63,1±7,4
Мужчины, n (%)	49 (40,8)
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	30,9 [27; 34]
САД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	140 [130; 150]
ДАД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	80 [80; 90]
ЧСС, уд./мин, Me [Q ₁ ; Q ₃]	75 [68; 88]
ОХС, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	5,4 [4,5; 6,5]
ХС ЛНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,98 [2,29; 3,57]
ХС ЛПВ, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,9 [0,98; 1,30]
ТГ, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	2,1 [1,2; 3,1]
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	84 [68; 101]
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	73 [56; 90]
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,2 [5,0; 9,8]
HbA _{1c} , %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	7,5 [6,5; 8,5]

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы (25-й процентиль, 75-й процентиль). ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мониторирование (СМ-ЭКГ) (аппарат Миокард-Холтер, Швейцария). Проводили оценку показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) согласно существующим рекомендациям [8].

С целью проведения коронарной ангиографии (КАГ) (аппарат Philips Allura 2000 и GE Innova 3100 IQ, США) и возможной реваскуляризации миокарда все пациенты, включенные в исследование, были переведены в региональный сосудистый центр КОГБУЗ “Кировская областная клиническая больница”. По результатам КАГ атеросклероз коронарных артерий (КА) считался значимым при наличии стеноза >50% хотя бы одной КА, многососудистым поражение КА считалось при наличии значимого атеросклероза ≥2 КА. Чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование (КШ) в остром периоде ОКС были выполнены у 56 (46,7%) из 120 пациентов. Такой процент хирургических реваскуляризаций миокарда в подавляющем большинстве случаев был связан с отказом пациентов от оперативного лечения, поскольку в данной когорте больных СД-2 по результатам КАГ определялись показания к КШ.

Ведение ОКС осуществлялось в полном соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (2015, 2017гг) [4, 9].

Через 12 мес. после эпизода ОКС анализировали частоту неблагоприятных ССС: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, экстренная хирургическая реваскуляризация миокарда (по поводу нестабильной стенокардии или ИМ). Эти данные были получены у всех 120 включенных в исследование пациентов при плановых визитах или путем телефонного интервьюирования их или их родственников. Дополнительно оценивали достижение комбинированной конечной точки (ККТ), включившей сердечно-сосудистую смерть и/или ИМ и/или экстренную хирургическую реваскуляризацию миокарда. В зависимости от развития неблагоприятных ССС пациенты были разделе-

Таблица 2

ССС у пациентов с СД-2 в течение 12 мес. после эпизода ОКС

Показатель	Пациенты с ОКС и СД-2, (n=120)
Экстренная хирургическая реваскуляризация, n (%)	28 (23,3)
Нефатальный ИМ, n (%)	5 (4,2)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	3 (2,5)
Смерть от любых причин, n (%)	3 (2,5)
ККТ, n (%)	34 (28,3)

Примечание: все случаи сердечно-сосудистой смерти были обусловлены развитием ИМ.

ны на две группы: первая группа — 34 пациента с зарегистрированными неблагоприятными ССС, вторая группа — 86 пациентов без ССС за период наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы “Statistica for Windows 10.0”. Оценка распределения проведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе материала рассчитывались M±SD (M — среднее значение, SD — стандартное отклонение) при параметрическом распределении и Me [Q₁-Q₃] (Me — медиана, Q₁-Q₃ — 25-й и 75-й процентиля) в случае непараметрического распределения. Качественные данные выражались в виде частот (n) и долей (%). На основании критерия χ^2 Пирсона определены факторы, ассоциированные с достижением ККТ. Эти факторы были исследованы с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. С целью прогнозирования риска развития ККТ применяли модель бинарной логистической регрессии, в виде:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y},$$

где p — вероятность того, что событие произойдет, e — основание натурального логарифма, Y — уравнение регрессии, вычисляемое по формуле:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_mx_m,$$

где b₀ — константа, b₁ — коэффициенты, вычисленные методом логистической регрессии, x₁ — значения независимых признаков-факторов.

Для оценки значимости полученной модели использовали метод ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic), по которому определяли точку разделения, диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность. Рассчитывали значение площади под ROC-кривой с целью оценки диагностической эффективности модели. Проверка значимости модели и ее параметров проводилась на уровне значимости p<0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены исходные характеристики исследуемых пациентов. Данную когорту пациентов отличала высокая распространенность ожирения (58%), артериальной гипертензии (100%), болезнью периферических артерий (26%), хронической болезни почек (42%). Нарушение липидного

Таблица 3

Взаимосвязь оцениваемых показателей и неблагоприятных исходов

Показатель	С ККТ (n=34)	Без ККТ (n=86)	p
Клинико-анамнестические данные			
Мужчины, n (%)	13 (38,2)	36 (41,9)	0,874
Возраст ≥60 лет, n (%)	23 (67,6)	57 (66,3)	0,943
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (100)	85 (98,8)	0,629
ПИКС, n (%)	16 (47,1)	37 (43)	0,844
Инсульт, n (%)	3 (8,8)	10 (11,6)	0,905
Болезнь периферических артерий, n (%)	7 (20,6)	24 (27,9)	0,553
Хроническая болезнь почек, n (%)	5 (14,7)	9 (10,5)	0,736
Избыточная масса тела/ожирение (ИМТ >25 кг/м ²), n (%)	31 (91,2)	77 (89,5)	0,946
Степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г)			
Легкая степень, n (%)	14 (41,2)	20 (23,3)	0,082
Средняя степень, n (%)	15 (44,1)	19 (22,1)	0,029
Лабораторные показатели			
Гиперхолестеринемия (ХС ЛНП >1,8 ммоль/л и/или ОХС >4,5 ммоль/л), n (%)	31 (91,2)	74 (86)	0,646
Гипертриглицеридемия (ТГ ≥1,7 ммоль/л), n (%)	24 (70,6)	37 (43)	0,012
Результаты КАГ			
Многососудистое поражение КА, n (%)	29 (85,3)	34 (39,5)	<0,001
Количество сегментов КА со значимыми стенозами ≥3, n (%)	16 (47,1)	17 (19,8)	0,005
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА, n (%)	24 (70,6)	28 (32,5)	<0,001
Показатели ЭхоКГ			
Дилатация левого желудочка, КДР ЛЖ >56 мм, n (%)	2 (5,9)	2 (2,3)	0,679
Дилатация ЛП >41 мм, n (%)	24 (70,6)	43 (48,8)	0,051
ГЛЖ, n (%)	ИММЛЖ >115 г/м ² (м)	52 (60,5)	0,584
	ИММЛЖ >95 г/м ² (ж)	39	
Показатели СМ-ЭКГ			
SDNN <100 мс, n (%)	22 (64,7)	58 (67,4)	0,943
<80 мс, n (%)	10 (29,4)	7 (8,1)	0,007
Хирургическая реваскуляризация миокарда			
ЧКВ госпитально, n (%)	5 (14,7)	24 (27,9)	0,199
КШ госпитально, n (%)	4 (11,8)	23 (26,7)	0,126
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, n (%)	25 (73,5)	39 (45,3)	0,010

Примечание: данные представлены в виде числа больных (%) или медианы (25-й процентиль, 75-й процентиль). ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, м — мужчины, ж — женщины.

обмена (уровень ОХС >4,5 ммоль/л, ХС ЛПН >1,8 ммоль/л) выявлено у большинства пациентов (92%). Частота ССС в течение 12 мес. после эпизода ОКС у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

С целью определения факторов, оказывающих существенное влияние (уровень значимости $p < 0,05$) на развитие неблагоприятных исходов (достижение ККТ) изучались анамнестические данные, сопутствующая патология, лабораторные показатели при госпитализации, ЭхоКГ и СМ-ЭКГ показатели, данные КАГ, локализация поражений КА, вид хирургической реваскуляризации миокарда, проведенной в остром периоде. Полученные результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с ККТ и без нее по ряду факторов (таблица 3).

Факторы, связанные с возникновением ККТ (уровень значимости $p < 0,05$), были исследованы с помощью логистической регрессии. Проведенный однофакторный анализ выявил факторы, ассоциированные с неблагоприятным годовым прогнозом пациентов с ОКС и СД-2, которыми явились: многососудистое поражение КА, наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , значимое стенозирование проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА), средняя степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г), гипертриглицеридемия, снижение вариабельности ритма сердца (SDNN <80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда, выполненной на госпитальном этапе (таблица 4).

Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил наиболее значимую совокуп-

Таблица 4

Однофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ у пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	B	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
Многососудистое поражение КА	1,96	15,4	<0,001	7,13 (2,64-19,2)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥ 3	1,63	13,9	<0,001	5,14 (2,15-12,2)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	1,60	13,2	<0,001	4,97 (2,0-11,9)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д. М. (2014г)	1,78	13	<0,001	5,98 (2,24-15,9)
Гипертриглицеридемия ТГ >1,7 ммоль/л	1,63	11,6	<0,001	5,11 (1,98-13,1)
SDNN <80 мс	1,54	8,06	0,004	4,70 (1,59-13,8)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе	1,20	7,37	0,006	3,34 (1,38-8,1)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Многофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ККТ у пациентов с ОКС и СД-2

Показатель	B	χ^2 Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
Гипертриглицеридемия ТГ >1,7 ммоль/л	1,82	8,88	0,002	6,21 (1,84-20,9)
SDNN <80 мс	1,87	5,97	0,014	6,52 (1,42-29,8)
Средняя степень тяжести ИМ по классификации Аронова Д. М. (2014г)	2,18	8,08	0,004	8,92 (1,94-41,0)
Многососудистое поражение КА	0,53	0,69	0,405	1,71 (0,47-6,18)
Сегменты КА со значимыми стенозами ≥ 3	1,68	6,69	0,009	5,38 (1,48-19,5)
Отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в госпитальном этапе	1,56	7,81	0,005	4,80 (1,57-14,5)
Значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА	0,87	2,47	0,115	2,39 (0,79-7,16)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

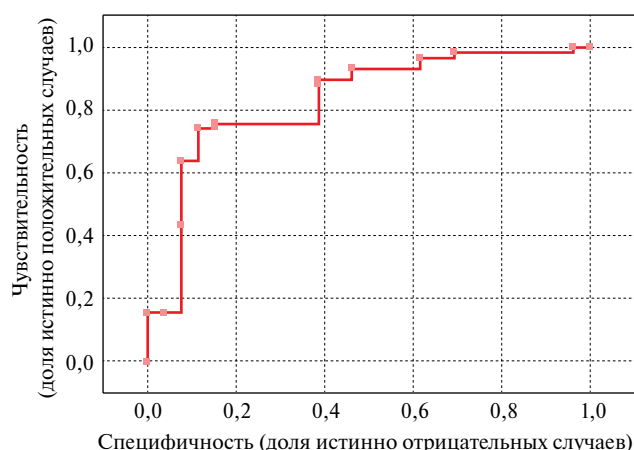


Рис. 1 ROC-кривая чувствительности и специфичности модели.

ность предикторов неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ОКС и СД-2. Ими оказались гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN <80 мс), средняя степень тяжести ИМ по Аронову Д. М. (2014г), наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Многососудистое поражение КА и значимое стенозирование проксимального сегмента ПКА превышают уровень значимости, поэтому не являются статистически значимыми факторами (таблица 5).

С целью прогнозирования риска развития ККТ у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2 представлялось целесообразным построить модель логи-

стической регрессии (логит-модель). В качестве результативной выбрана бинарная переменная ККТ, включившая развитие смертельного исхода и/или ИМ и/или реваскуляризацию миокарда в течение 12 мес. после эпизода ОКС. В качестве независимых переменных выбраны факторы, ассоциированные с достижением ККТ, полученные с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Фактор “средняя степень тяжести ИМ” по классификации Аронова Д. М. (2014г) в модель не включался в виду многокомпонентности и сложности. Построена модель вида:

$$p = \frac{e^Y}{1 + e^Y},$$

где p — коэффициент прогнозирования ККТ, e — экспонента от Y , Y — коэффициент множественной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$Y = -4,293 + 2,097x_1 + 2,069x_2 + 1,653x_3 + 2,171x_4,$$

Для факторов: x_1 — гипертриглицеридемия (ТГ >1,7 ммоль/л), x_2 — SDNN ≤ 80 мс, x_3 — отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, x_4 — наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 . Если $p > 0,37$, то риск развития отдаленных неблагоприятных ССС после ОКС высокий, если $p < 0,37$, то низкий. Модель отличала высокая статистическая значимость — критерий $\chi^2 = 49,038$ при $p < 0,001$.

Прогностическая способность полученной модели была оценена с помощью ROC-кривой, которая изображена на рисунке 1. Площадь под

ROC-кривой составила $0,857 \pm 0,027$ (95% доверительный интервал $0,757-0,911$, $p < 0,001$). Для определения оптимального порога отсечения выбрали критерий максимальной чувствительности и специфичности. При пороге отсечения p , равном $0,37$, диагностическая чувствительность составила 88%, диагностическая специфичность 66%.

Таким образом, разработанная логистическая модель позволяет у пациентов с СД-2 прогнозировать риск развития неблагоприятных ССС после ОКС в течение 12 мес.

Обсуждение

Международными и национальными регистрами подтверждается независимая предикторная роль СД-2 в оценке риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС [2, 4], в т.ч. после инвазивных вмешательств. В недавно проведенном крупном метаанализе Koskinas KS, et al. (2016), с включением 6081 пациента, из них 1310 больных СД-2, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, частота наступления сердечно-сосудистой смерти в течение двух лет наблюдения была выше у пациентов с СД в сравнении с больными без СД — $4,4$ vs $2,2\%$ ($p < 0,001$) [10]. Это исследование подтверждает необходимость поиска новых методов и средств, позволяющих снизить риск неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС.

В ходе проведенного исследования определены независимые предикторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 в течение 12 мес. после эпизода ОКС: наличие сегментов КА со значимыми стенозами в количестве ≥ 3 , гипертриглицеридемия, снижение ВРС (SDNN < 80 мс), отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе. Полученные данные дополняют результаты отечественного исследования, выполненного в 2017 г [11] с участием 415 пациентов, в т.ч. 80 пациентов с СД-2, где независимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 мес. были снижения фракции выброса левого желудочка $< 50\%$, уровень эндотелина-1 $> 0,87$ фмоль/л и мультифокальный атеросклероз.

Результаты проведенной работы частично соответствуют данным крупного рандомизированного

исследования Savonitto S, et al. (2018) с участием 7226 пациентов с ОКС и СД-2, в котором предикторами неблагоприятного исхода оказались пожилой возраст, ИМ в анамнезе, предшествующее КШ, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда в остром периоде, повышенный уровень натрийуретического пептида и HbA_{1c} [12].

Многие разработанные модели оценки прогноза при ОКС и СД-2 требуют включения высокоточных лабораторных параметров (интерлейкины, фактор некроза опухоли- α , растворимый лиганд CD40 [13], натрийуретический пептид В типа, N-концевой пропептид натрийуретического гормона [14]) с использованием дорогостоящих методов определения, что затрудняет их применение в повседневной практике кардиологических отделений. В представленном исследовании построена логит-модель, позволяющая на госпитальном этапе оценить риск развития неблагоприятных ССС у пациентов с СД-2 после эпизода ОКС в течение последующих 12 мес. Данная модель показала высокую чувствительность и диагностическую точность в прогнозировании неблагоприятных ССС у пациентов с ОКС и сопутствующим СД-2. Несомненным достоинством полученной модели является доступность определения входящих в нее клинических и лабораторно-инструментальных параметров и возможность применения в рутинной практике кардиологических отделений, оказывающих помощь пациентам с ОКС.

Заключение

Полученную логит-модель с использованием доступных параметров (гипертриглицеридемия, снижение ВРС, отсутствие хирургической реваскуляризации миокарда на госпитальном этапе, количество сегментов КА со значимыми стенозами) можно использовать для оценки отдаленного прогноза у пациентов с ОКС и СД-2. Она обладает высокой чувствительностью (88%) и точностью (84%).

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Garganeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):105-12. (In Russ.) Гаграниева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-12. doi:10.14341/DM8828.
- Letitino M, Andell P, Zeymer U, et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(4):198-213. doi:10.1093/ehjcvp/pvw049.
- Erikh AD, Gratsianskii NA. Acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of Russian hospital care. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(2):27-31. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD). *Сахарный диабет*. 2012;15(2):27-37. doi:10.14341/2072-0351-5515.

4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Berns SA, Zakharova VA, Shmidt EA, et al. Prognostic value of the cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;18(3):30-4. (In Russ.) Бернс С.А., Захарова В.А., Шмидт Е.А. и др. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-30-34.
6. Katz P, Leiter LA, Mellbin L, et al. The clinical burden of type 2 diabetes in patients with acute coronary syndromes: prognosis and implications for short- and long-term management. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(6):395-409. doi:10.1177/1479164114546854.
7. Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russ J Cardiol*. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
8. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолатова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
9. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. doi:10.11714/2464.25804.
10. Koskinas KC, Siontis G, Piccolo R, et al. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003255. doi:10.1161/circinterventions.115.003255.
11. Golikov AP, Berns SA, Stryuk RI, et al. Prognostic factors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome concurrent with type 2 diabetes mellitus (according to the results of the registry). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;3:65-71. (In Russ.) Голиков А.П., Бернс С.А., Стрюк Р.И. и др. Факторы прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (по результатам регистра). *Терапевтический архив*. 2017;3:65-71.
12. Savonitto S, Morici N, Nozza A, et al. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(1):14-23. doi:10.1177/1479164117735493.
13. Shlyk IF, Sidorov RV, Eliseev DN, et al. Markers of the pathogenesis of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus in predicting distant adverse outcome. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical centre*. 2016;11(4):69-72. (In Russ.) Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Елисеев Д.Н. и др. Маркеры патогенеза острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в прогнозировании отдаленного неблагоприятного исхода. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(4):69-72.
14. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Role of B-type natriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with a recent coronary event and type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e004743. doi:10.1161/JAHA.116.004743.

Изменения структуры осложнений при остром инфаркте миокарда в течение десяти лет наблюдения: гендерные особенности

Округин С. А., Репин А. Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”. Томск, Россия

Цель. Выполнить сравнительный анализ изменений в структуре осложнений при остром инфаркте миокарда (ОИМ) среди населения г. Томска в возрасте >20 лет, как в целом, так среди мужчин и женщин, за десятилетний период (2008-2017гг).

Материал и методы. Исследование выполнялось на основе сведений информационно-аналитической базы данных эпидемиологической программы Всемирной организации здравоохранения “Регистр острого инфаркта миокарда”. В 2008г было зарегистрировано 800 случаев заболевания, в т.ч. у 62,4% мужчин и 37,6% женщин ($p<0,001$). В 2017г ОИМ развился у 906 больных; среди заболевших было 58,1% мужчин и 41,9% женщин ($p<0,05$). В 2008г в возрастной структуре больных удельный вес лиц >60 лет составил 62,1%: среди мужчин — 49,1%, среди женщин — 83,7% ($p<0,0001$), который через 10 лет был уже 74,5% ($p<0,001$).

Результаты. В 2008г осложненное течение ОИМ наблюдалось у 49,9% больных, в 2017г значительно чаще — у 80,4% заболевших ($p<0,001$). За анализируемый период значительно реже стали регистрироваться случаи развития острой аневризмы, разрыва миокарда, а также эпизоды рецидивирующего течения заболевания. При этом существенно увеличилось число больных, у которых ОИМ сопровождался развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 2008г значительные различия в частоте отдельных видов осложнений ОИМ у мужчин и женщин отсутствовали. Наиболее частым осложнением и у мужчин, и у женщин явились

нарушения сердечного ритма и проводимости. Через 10 лет ситуация практически не изменилась за исключением тромбоэмболии легочной артерии, которую существенно чаще регистрировали у женщин. Обращает на себя внимание значительное увеличение числа больных (среди мужчин и женщин) с ХСН.

Заключение. Таким образом, за десятилетний период значительных структурных изменений в осложнениях ОИМ в Томске, выявлено не было. Следует отметить, что ОИМ стал более тяжелым и чаще сопровождаться осложнениями, в структуре которых ведущие позиции занимает ХСН, что связано с увеличением в возрастной структуре больных лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/08-2019

Рецензия получена 01/10-2019

Принята к публикации 11/11-2019



Для цитирования: Округин С. А., Репин А. Н. Изменения структуры осложнений при остром инфаркте миокарда в течение десяти лет наблюдения: гендерные особенности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2325. doi:10.15829/1728-8800-2020-2325

Changes in pattern of complications in acute myocardial infarction over a ten-year follow-up: gender specificities

Okrugin S. A., Repin A. N.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To compare changes in pattern of complications in acute myocardial infarction (MI) among Tomsk population at the age of >20 years over a ten-year follow-up period (2008-2017).

Material and methods. The study was carried out on the basis of the World Health Organization Acute Myocardial Infarction Registry. In 2008, 800 MI cases were recorded (62,4% — men; 37,6% — women ($p<0,001$)). In 2017, acute MI was restarted in 906 patients (58,1% — men; 41,9% — women ($p<0,05$)). According to age pattern in 2008, there were 62,1% of patients >60 years of age (among men — 49,1%; among women — 83,7% ($p<0,0001$)), which after 10 years were 74,5 % ($p<0,001$).

Results. In 2008, a complicated course of MI was observed in 49,9% of patients, in 2017, much more often — in 80,4% of patients ($p<0,001$). Over the analyzed period, incidence of acute aneurysm, myocardial rupture, and recurrent MI decreased. At the same time, the number of

patients with post-MI heart failure (HF) significantly increased. In 2008, there were no significant differences in the incidence of MI complications in men and women. The most common complication in both men and women was arrhythmias and conduction disorders. After 10 years, the statistics remained virtually unchanged, with the exception of pulmonary embolism, which was significantly more common in women. Noteworthy is a significant increase in the number of HF patients (among men and women).

Conclusion. Over a ten-year follow-up period, significant changes in patterns of MI complications in Tomsk were not revealed. It should be noted that MI became more severe and was more often accompanied by complications, the most common of which was HF. This is due to an increase in the age pattern of elderly and senile patients.

Key words: acute myocardial infarction, complications.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ran_12@mail.ru

Тел.: +7 (913) 823-19-65

[Округин С. А. — д.м.н., с.н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-1355-0154, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7123-0645].

Relationships and Activities: none.

Okrugin S.A. ORCID: 0000-0002-1355-0154, Repin A.N.* ORCID: 0000-0001-7123-0645.

*Corresponding author: ran_12@mail.ru

Received: 19/08-2019

Revision Received: 01/10-2019

Accepted: 11/11-2019

For citation: Okrugin S.A., Repin A.N. Changes in pattern of complications in acute myocardial infarction over a ten-year follow-up: gender specificities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2325. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2325

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИМ — инфаркт миокарда, НРСИП — нарушения сердечного ритма и проводимости, ОИМ — острый ИМ, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы отечественным здравоохранением в лечении болезней системы кровообращения, они до настоящего времени остаются основной причиной смерти населения России. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и, прежде всего, острый инфаркт миокарда (ОИМ), по-прежнему, занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидности населения большинства развитых стран мира, включая Российскую Федерацию (РФ) [1].

Прогноз осложнений и исходов ОИМ в течение многих лет является одной из актуальных проблем в кардиологии. При широком выборе лекарственных препаратов и интервенционных методик, используемых в лечении острой коронарной патологии, важнейшей задачей является выявление групп пациентов, которые имеют высокий риск развития таких осложнений, как кардиогенный шок, рецидив инфаркта миокарда (ИМ), острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), фибрилляция желудочков, ранняя постинфарктная стенокардия и т.д. [2-4]. По мере развития медицинской науки, совершенствования методов диагностики и лечения ОИМ некоторые факторы, влияние которых на течение заболевания не вызывало сомнения, исключаются и заменяются другими. Следовательно, исследования, направленные на изучение характера течения ОИМ, особенно его осложненных форм, будут представлять определенный интерес как для науки, так и для практического здравоохранения.

Дополнительно следует отметить, что повышенное внимание к особенностям течения ИМ вызвано еще двумя важными причинами. Дело в том, что в настоящее время общей тенденцией изменения возрастной структуры населения всех стран наряду со снижением рождаемости и ростом средней продолжительности жизни является неуклонный рост доли лиц старших возрастных групп. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество людей в возрасте >60 лет стремительно растет, в то время как численность категории граждан от 15 до 59 лет также быс-

тро сокращается. Прогнозируется, что к 2050г в странах Европы и Северной Америки будут проживать 80% пожилых людей, а в РФ к этому времени численность людей старшего поколения значительно возрастет и составит >35 млн человек [5]. Постарение населения неминуемо влечет за собой увеличение в возрастной структуре больных ОИМ лиц пожилого и старческого возраста, что, в свою очередь, будет приводить к тому, что врачи все чаще будут сталкиваться с осложненным, прогностически негативным течением заболевания.

Длительное время считалось, что основной причиной смерти женщин является рак матки, яичников и молочной железы, в то время как мужчины погибают преимущественно от ССЗ. Однако в последние годы стало очевидным, что на первом месте в структуре смертности мужчин и женщин стоят именно ССЗ, в т.ч. ОИМ [6, 7]. В связи с этим вопрос гендерных особенностей течения и исходов ОИМ приобрел большую актуальность. Это связано, во-первых, с тенденцией снижения частоты ОИМ у молодых мужчин при одновременном росте таковой у пожилых женщин, и, во-вторых, со снижением летальности от данной патологии у мужчин, но не у женщин [6-9].

Все вышесказанное и обусловило актуальность настоящего исследования, цель которого заключалась в сравнительном анализе изменений в структуре осложнений при ОИМ среди мужчин и женщин г. Томска в возрасте >20 лет за 10-летний период (2008-2017гг).

Материал и методы

В основу исследования положены данные информационно-аналитической базы данных эпидемиологической программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”, которая действует в Томске уже >30 лет. Исследование выполняется по стандартной методике с использованием унифицированных диагностических (клинических, электрокардиографических, биохимических, патоморфологических) критериев [10]. Диагноз ОИМ устанавливался согласно диагностическим критериям ВОЗ, рекомендованным на момент создания Регистра, а также с учетом современных клинических рекомендаций [11]. Статистическая

обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 9.0 и 10.0. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) для парных значений. Результат интерпретировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В 2008г было зарегистрировано 800 случаев заболевания, в т.ч. у 62,4% мужчин и у 37,6% женщин ($p < 0,001$). В 2017г ОИМ развился у 906 больных; среди заболевших было 58,1% мужчин и 41,9% женщин ($p < 0,05$). В 2008г в возрастной структуре больных удельный вес лиц > 60 лет составил 62,1%: среди мужчин — 49,1%, среди женщин — 83,7% ($p < 0,0001$); через 10 лет — уже 74,5% ($p < 0,001$). Постарение больных произошло за счет мужчин — 65% ($p < 0,05$). Среди женщин увеличение доли лиц пожилого и старческого возрастов было не столь значительным — 87,6%.

Результаты

В 2008г осложненное течение ОИМ наблюдалось у 49,9% больных, в 2017г. значительно чаще — у 80,4% заболевших ($p < 0,001$). Результаты сравнения структуры и частоты осложнений приведены в таблице 1. Согласно представленным данным, в структуре осложнений частота развития кардиогенного шока, ОЛЖН, нарушений сердечного ритма и проводимо-

сти (НРСиП), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) за 10 лет существенно не изменилась. Значительно реже стали регистрироваться случаи развития острой аневризмы, разрыва миокарда, а также эпизоды рецидивирующего течения заболевания.

При этом существенно увеличилась доля больных, у которых ОИМ сопровождался, а также и закончился развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Из всех видов осложнений чаще всего, и в первый, и во второй годы исследования, встречались различного вида аритмии. Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре НРСиП значимо сократился удельный вес атриовентрикулярных блокад — с 30,4 до 15% ($p < 0,05$), причем за счет наиболее тяжелых ее степеней (второй и третьей). Различия в остальных вариантах сердечных аритмий за анализируемое время оказались незначительными. Гендерные различия в частоте и структуре осложнений ОИМ в указанные годы представлены в таблице 2. В 2008г значительных различий в частоте отдельных видов осложнений ОИМ у мужчин и женщин, за исключением разрыва миокарда, выявлено не было. Наиболее частым осложнением и у мужчин, и у женщин явились НРСиП, причем в их структуре экстрасистолическая аритмия была у женщин существенно чаще, чем у мужчин — 78,7 и 52,9%, соответственно ($p < 0,002$).

Через 10 лет ситуация практически не изменилась, за исключением ТЭЛА, которую существенно чаще диагностировали у женщин. Обращает на себя внимание значительное увеличение числа больных среди мужчин и женщин с ХСН, причем количество случаев развития ХСН превысило число НРСиП.

При анализе ситуации с осложнениями в зависимости от пола было выявлено, что у мужчин за анализируемый период существенно возросло число больных с ХСН — с 24,5 до 68,4% ($p < 0,001$) и сократилось количество эпизодов развития острой аневризмы — с 10,2 до 3,8% ($p < 0,05$). У женщин также возросло число случаев развития ХСН — с 32,8 до 64,8% ($p < 0,001$), при одновременном сокращении количества эпизодов с острой аневризмой — с 12,6 до 3% ($p < 0,002$) и рециди-

Таблица 1
Частота и структура осложнений при ОИМ среди больных г. Томска в 2008 и 2017гг

Вид осложнения	2008г		2017г		p
	n	%	n	%	
Всего больных	399	49,9	728	80,4	$< 0,001$
Кардиогенный шок	89	22,3	135	18,5	$> 0,05$
ОЛЖН (Killip III)	98	24,6	191	26,2	$> 0,05$
ХСН (II-IV ФК по NYHA)	113	28,3	486	66,8	$< 0,001$
НРСиП	148	37,1	280	38,5	$> 0,05$
ТЭЛА	19	4,8	22	3,0	$> 0,05$
Разрыв миокарда	24	6,0	24	3,3	$< 0,05$
Острая аневризма	45	11,3	25	3,4	$< 0,001$
Рецидив	58	14,5	51	7,0	$< 0,001$

Примечания: ФК — функциональный класс, NYHA — New-York Heart Association.

Таблица 2
Частота и структура осложнений при ОИМ у мужчин и женщин г. Томска в 2008 и 2017гг

Вид осложнения	2008г					2017г				
	Мужчины		Женщины		p	Мужчины		Женщины		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Всего больных	216	43,3	183	60,8	$< 0,001$	396	75,3	332	87,4	$< 0,001$
Кардиогенный шок	48	22,2	41	22,4	$> 0,05$	70	17,7	65	19,8	$> 0,05$
ОЛЖН (Killip III)	49	22,7	49	26,8	$> 0,05$	95	24,0	96	28,9	$> 0,05$
ХСН (II-IV ФК по NYHA)	53	24,5	60	32,8	$> 0,05$	271	68,4	215	64,8	$> 0,05$
НРСиП	87	40,3	61	33,3	$> 0,05$	141	35,6	139	41,9	$> 0,05$
ТЭЛА	7	3,2	12	6,6	$> 0,05$	7	1,8	15	4,5	$< 0,05$
Разрыв миокарда	7	3,2	17	9,3	$< 0,05$	6	1,5	18	5,4	$< 0,05$
Острая аневризма	22	10,2	23	12,6	$> 0,05$	15	3,8	10	3,0	$> 0,05$
Рецидив	27	12,5	31	16,9	$> 0,05$	32	8,1	19	5,7	$> 0,05$

Примечания: ФК — функциональный класс, NYHA — New-York Heart Association.

вирующего течения заболевания — с 16,9 до 5,7% ($p < 0,01$). Необходимо также отметить, что за 10-летний период летальность среди больных с осложненным течением ОИМ сократилась с 59,9 до 44,1% ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, за 10-летний период значительных структурных изменений в осложнениях ОИМ в Томске, выявлено не было. При этом следует отметить, что ОИМ стал более тяжелым и чаще сопровождается осложнениями, в структуре которых ведущие позиции занимает ХСН. Это, вероятно, связано с увеличением в возрастной структуре больных лиц пожилого и старческого возрастов, большинство которых изначально были особенно уязвимыми в плане развития именно этого осложнения, что вполне согласуется с литературными данными [12]. В свою очередь, этот факт является логичным отражением сложившейся в Томске демографической ситуации, которая на протяжении многих лет характеризуется стойкой тенден-

цией к постарению жителей [13]. Снижение частоты случаев рецидивирующего течения ОИМ, развития острой аневризмы и разрыва миокарда, возможно, связано с использованием в процессе лечения высокоэффективных лекарственных препаратов, а также с широким применением современных интервенционных методов лечения. Другим фактором, положительно повлиявшим на частоту указанных осложнений, следует считать улучшение ситуации со своевременностью госпитализации больных ОИМ. Так, за анализируемый период, число больных, госпитализированных в первые 6 часов от начала заболевания, увеличилось с 69,1 до 73,8% ($p < 0,05$). Вероятно, перечисленные выше факторы и способствовали сокращению летальности среди больных с осложненным течением ОИМ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
2. Bobrovskaya EE, Burova NN, Kon VE. Predictors of complicated course and poor prognosis in patients with myocardial infarction. Hypertension. 2009;5(15):539-42. (In Russ.) Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда. Артериальная гипертензия. 2009;5(15):539-42. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-5-539-542.
3. Markov VA, Ryabov VV, Maksimov IV, et al. Yesterday, today and tomorrow in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. Siberian Medical Journal 2011;2:8-13. (In Russ.) Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. Вчера, сегодня и завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2011;2:8-13.
4. Provotorov VM, Shevchenko II. Long-term trends and predictors of the course and outcome of acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):40-5. (In Russ.) Провоторов В.М., Шевченко И.И. Долговременные тренды и предикторы течения и исхода острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2012;(5):40-5. doi:10.15829/1560-4071-2012-5-40-45.
5. WHO. Major risk factors leading to disability in old age, and measures for its prevention? Regional Office Report. Geneva. 2003. p. 3. (In Russ.) ВОЗ. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте и меры ее профилактики. Доклад Регионального бюро. Женева. 2003. с. 3.
6. Novikova NA, Gendlin GE, Storozhakov GI. Gender differences in patients with acute myocardial infarction. Heart failure. 2008;3:137-43. (In Russ.) Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Гендерные различия у больных с острым инфарктом миокарда. Сердечная недостаточность. 2008;3:137-43.
7. Gurevich MA, Mravyan SR, Grigorieva NM. Coronary heart disease in women. Difficult Patient. 2006;12:1-13. (In Russ.) Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Трудный пациент. 2006;12:1-13.
8. Karpov RS, Mordovin VF. Diagnosis and treatment of ischemic disease hearts in women. Tomsk 2002;196 p. (In Russ.) Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск 2002;196с.. ISBN: 5-7511-1458-2.
9. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Womens Health. 2005;14:19-29. doi:10.1089/jwh.2005.14.19.
10. Betig Z, Mazur NA, Metelitsa VI. Comparative data on myocardial infarction registers in Moscow and Berlin. Epidemiology of cardiovascular diseases. M.: Medicine. 1977;166-93. (In Russ.) Бетиг З., Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. В кн. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина. 1977;166-93.
11. The third universal definition of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2013;2(100): Appendix 1:3-16. (In Russ.) Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;(2): Приложение 1:3-16. doi:10.15829/1560-4071-2013-2s1-3-16.
12. Yakovlev VV. Age features of primary and recurrent myocardial infarction in men. Bulletin of the National Medical-Surgical Center. N. I. Pirogov 2010;2(5):90-3. (In Russ.) Яковлев В.В. Возрастные особенности течения первичного и повторного инфаркта миокарда у мужчин. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2010;2(5):90-3.
13. Garganeeva AA, Okrugin SA, Borel KN, et al. Myocardial infarction at the turn of two centuries: demographic and social trends. Clinical Medicine. 2016;94(6):463-6. (In Russ.) Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции. Клиническая медицина. 2016;94(6):463-6. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-467.

Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа

Хорлампенко А. А.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Кочергина А. М.^{1,2}, Игнатова Ю. С.¹,
Белик Е. В.², Груздева О. В.², Брель Н. К.², Коков А. Н.², Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет. Кемерово; ²ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Кемерово, Россия

Цель. Оценка индекса висцерального ожирения (ИВО) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и избыточной массой тела или ожирением, а также определение взаимосвязи этого параметра с показателями липидного, углеводного обменов и лабораторными маркерами воспаления в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена (НУО).

Материал и методы. В исследование включены 95 пациентов с ИБС и избыточной массой тела — индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² или ожирением — ИМТ >30 кг/м², из них 59 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и 36 — без НУО. У всех использовали антропометрические, визуализирующие методы оценки ожирения, оценивались лабораторные показатели: уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, адипонектина, параметры липидного профиля, пациентам без НУО в анамнезе выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе, рассчитывали ИВО.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа отмечены достоверно более высокие значения антропометрических показателей — ИМТ, окружность талии, а также процентного содержания жировой массы, площади и объема висцеральной жировой ткани по данным многослойной компьютерной томографии, по сравнению с пациентами без НУО. При исследовании липидного профиля, уровней С-реактивного белка и адипонектина достоверные различия между группами отсутствовали. ИВО также достоверно не различался в обеих группах пациентов. ИВО показал наибольшее количество корреляционных связей с клинико-метаболическими показателями

как у пациентов с СД 2 типа, так и у пациентов без НУО, другие методы оценки ожирения меньше коррелировали с лабораторными показателями в обеих группах. Только ИВО значимо обратно коррелировал с адипонектином в обеих группах.

Заключение. Полученные корреляции между ИВО и клинико-метаболическими показателями подтверждают возможность использования этого показателя для определения дисфункции жировой ткани независимо от наличия НУО. Влияние повышенного ИВО на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: индекс висцерального ожирения, сахарный диабет, адипонектин, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/07-2019

Рецензия получена 09/09-2019

Принята к публикации 09/10-2019



Для цитирования: Хорлампенко А. А., Каретникова В. Н., Кочергина А. М., Игнатова Ю. С., Белик Е. В., Груздева О. В., Брель Н. К., Коков А. Н., Барбараш О. Л. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2311. doi:10.15829/1728-8800-2020-2311

Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes

Khorlampenko A. A.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Kochergina A. M.^{1,2}, Ignatova Yu. S.¹, Belik E. V.², Gruzdeva O. V.², Brel N. K.², Kokov A. N.², Barbarash O. L.^{1,2}
¹Kemerovo State Medical University. Kemerovo; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To assess visceral adiposity index (VAI) in patients with coronary artery disease (CAD) and overweight or obesity, as well as to determine its relationship with lipid and carbohydrate metabolism parameters and inflammatory markers, depending on the presence of carbohydrate metabolism disorders (CMD).

Material and methods. The study included 95 patients with CAD and overweight (body mass index (BMI) >25 kg/m²) or obesity (BMI >30 kg/m²), of which 59 patients had type 2 diabetes (T2D) and 36 were without CMD. All patients were assessed for obesity; VAI was calculated. Following laboratory parameters were evaluated: glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein, adiponectin, lipid panel.

In patients without history of CMD, an oral glucose tolerance test was performed.

Results. Compared with patients without CMD, subjects with T2D had significantly higher values of BMI, waist circumference, as well as the body fat percentage, area and volume of visceral adipose tissue estimated by computed tomography. Analysis of lipid profile, C-reactive protein and adiponectin levels did not reveal significant differences between the groups. VAI also did not significantly differ in both groups. VAI had the most correlations with clinical and metabolic parameters in both patients with T2D and without CMD. Other methods for assessing obesity were less correlated with laboratory

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alina.khorlampenko@gmail.com, noony88@mail.ru

Тел.: +7 (913) 312-60-00

[Хорлампенко А. А. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5194-762X, Каретникова В. Н. — ¹д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ²зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Кочергина А. М. — ¹к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ²н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3998-7028, Игнатова Ю. С. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5194-0981, Белик Е. В. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследования гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Брель Н. К. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5643-4022, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Барбараш О. Л. — ¹д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ²директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

parameters in both groups. Only VAI significantly correlated with adiponectin in both groups.

Conclusion. The obtained correlations between VAI and clinical and metabolic parameters confirm the practicability of using it to determine adipose tissue dysfunction in patients with/without CMD. The effect of increased VAI on the cardiovascular risk in high-risk patients requires further study.

Key words: visceral obesity index, diabetes, adiponectin, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Khorlampenko A. A.* ORCID: 0000-0002-5194-762X, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Kochergina A. M. ORCID: 0000-0003-3998-7028, Ignatova Yu. S. ORCID: 0000-0001-5194-0981, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-

7780-829X, Brel N. K. ORCID: 0000-0002-5643-4022, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: alina.khorlampenko@gmail.com, noony88@mail.ru

Received: 08/07-2019

Revision Received: 09/09-2019

Accepted: 09/10-2019

For citation: Khorlampenko A. A., Karetnikova V. N., Kochergina A. M., Ignatova Yu. S., Belik E. V., Gruzdeva O. V., Brel N. K., Kokov A. N., Barbarash O. L. Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2311. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2311

АГ — артериальная гипертензия, апо АІ — аполипопротеин АІ, апо В — аполипопротеин В, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, МСКТ — многослойная компьютерная томография, НУО — нарушения углеводного обмена, ОБ — окружность бедер, ОВЖ — объем висцерального жира, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПВЖ — площадь висцерального жира, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Введение

Ожирение — хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием избыточной жировой ткани в организме. Распространённость ожирения стремительно увеличивается во всем мире, в т.ч. и России, приобретая характер эпидемии [1]. Ожирение относится к модифицируемым факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ассоциируется с дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ), синдромом обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам, сахарным диабетом (СД), приводя к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), инсульту и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Несмотря на то, что у пациентов с ожирением другие ФР ССЗ встречаются чаще, в последние годы в литературе появилась информация о так называемом “парадоксе ожирения”. Существует ряд исследований, в которых показана U-образная зависимость индекса массы тела (ИМТ) от показателей общей и сердечно-сосудистой смертности: пациенты с избыточной массой тела и ожирением 1 степени имеют лучшие показатели выживаемости и меньшую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с пациентами с дефицитом массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) и с ожирением 2-3 степени (ИМТ >35 кг/м²) [2].

Вышесказанное дает основание предполагать наличие ограничений в использовании ИМТ, несмотря на его доступность и простоту определения. Одним из явных ограничений является невозможность оценки соотношения жировой, мышечной и костной масс, характера распределения жировой массы у конкретного пациента, а также метаболического профиля и риска развития связанных

с ожирением ССЗ и их осложнений. Дополнительными антропометрическими методами оценки ожирения являются определение окружности талии (ОТ) и индекса ОТ/окружность бедер (ОБ). Повышение этих показателей в многочисленных исследованиях ассоциировалось с увеличением риска ССЗ и сердечно-сосудистой смертности, что подтверждает ведущую роль абдоминального ожирения в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [3].

Визуализирующие методы оценки абдоминальной жировой ткани (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) позволяют получить количественные характеристики жировых депо и выделить висцеральный и подкожный компоненты. Эти методы подтверждают, что именно избыток висцеральной жировой ткани (ВЖТ) ассоциируется с метаболическими нарушениями и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [4]. Площадь висцерального жира (ПВЖ) и объем висцерального жира (ОВЖ) — наиболее часто используемые параметры при визуализирующих методах оценки жировой ткани.

Одним из новых методов оценки состояния абдоминальной жировой ткани является индекс висцерального ожирения (ИВО), предложенный в 2010г Amato MC, et al., маркер дисфункции ВЖТ, который рассчитывается на основании антропометрических — ИМТ, ОТ, и метаболических показателей — триглицериды (ТГ), холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [5]. Во многих исследованиях повышение этого индекса было связано с высоким кардиометаболическим риском как в общей популяции, так и у пациентов без каких-либо явных метаболических нарушений, а также у больных СД [6-8].

Можно полагать, что определение ИВО у пациентов с ИБС даст дополнительную прогностическую информацию, поскольку сочетание ИБС и ожирения ассоциируется с большой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в целом, а также при выполнении чрескожных коронарных вмешательств.

Целью настоящего исследования была оценка ИВО у пациентов с ИБС и избыточной массой тела или ожирением, а также определение взаимосвязи этого параметра с показателями липидного и углеводного обмена и лабораторными маркерами воспаления в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена (НУО).

Материал и методы

Приведены результаты исследования, проведенного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». В исследование включены 95 пациентов с ИБС с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) или ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), поступивших для проведения плановой чрескожной коронарной ангиопластики. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований. Перед включением в исследование все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: декомпенсация ХСН, острый коронарный синдром, обострение сопутствующей патологии, снижение скорости клубочковой фильтрации $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, вес $> 130 \text{ кг}$ на момент включения в исследование.

В зависимости от наличия СД 2 типа пациенты были разделены на две группы: 59 участников исследования в анамнезе имели СД 2 типа в соответствии с диагностическими критериями Всемирной организации здравоохранения [9], 36 пациентам провели активный скрининг НУО, включавший оценку гликемии натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также выполнение перорального теста толерантности к глюкозе; согласно полученным данным, НУО в этой группе выявлено не было.

При включении в исследование выполняли сбор анамнеза о наличии у участников сопутствующих заболеваний, ФР ССЗ, принимаемой терапии. Всем больным были выполнены антропометрические измерения, включая массу тела (кг), рост (см), ОТ (см), ОБ (см); были рассчитаны показатели ОТ/ОБ, ИМТ (кг/м^2). ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ соответствует избыточной массе тела, при ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг/м}^2$ диагностировали ожирение 1 степени, $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ — 2 степени, $> 40 \text{ кг/м}^2$ — 3 степени. Значения ОТ $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ у женщин, соотношения ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 0,8$ у женщин свидетельствовали о наличии абдоминального ожирения [10].

Процентное содержание жировой массы косвенно оценивали с помощью уравнения Deurenberg: $[1,2 (\text{ИМТ}) + 0,23 (\text{возраст}) - 10,8 (\text{пол}) - 5,4]$, где возраст — число полных лет, а пол — коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 для женщин. В норме процентное содержание жировой ткани в организме составляет $\sim 15-20\%$ у мужчин и $25-30\%$ у женщин. Превышение этого показателя $> 25\%$ для мужчин и $> 33\%$ для женщин соответствует ожирению [10].

У всех пациентов натощак оценивали следующие лабораторные показатели: уровень глюкозы, HbA_{1c} , С-реактивного белка (СРБ), адипонектина, показатели липидного профиля — ОХС, ТГ, ХС ЛОНП, ХС ЛНП, ХС ЛВП, аполипопротеин (апо) AI, апо В. Концентрацию липидов, аполипопротеинов, глюкозы и HbA_{1c} определяли ферментативным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Содержание СРБ определяли высокочувствительным методом с использованием тест-системы “hs-CRP Monobind Inc” (США). Определение содержания адипонектина выполняли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью тест-системы фирмы “BioVendor Human Adiponectin ELISA” (Чехия).

Пациентам без НУО в анамнезе выполнялся пероральный тест толерантности к глюкозе: после предварительного 12-часового голодания определялась гликемия плазмы натощак, а затем при отсутствии повышения глюкозы $> 7,0 \text{ ммоль/л}$ — через 2 ч после углеводной нагрузки (75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл воды).

ИВО рассчитывался по формуле:

$[\text{ОТ}/(39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛВП})]$ — для мужчин,

$[\text{ОТ}/(36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛВП})]$ — для женщин.

Для здоровых лиц с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ХС ЛВП и ТГ данный показатель равен 1. Определен по возрастной уровень ИВО, при превышении которого резко возрастают сердечно-сосудистые риски (ССР) [10].

Всем пациентам выполнялась количественная оценка ВЖТ методом многослойной компьютерной томографии (МСКТ) на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64, (Германия). Сканирование проводилось на уровне L4-L5 позвонков в краниокаудальном направлении. После этого определялись площадь и объем абдоминальной жировой ткани, с последующим разделением ее на висцеральный и подкожный компоненты. $\text{ПВЖ} > 130 \text{ см}^2$ является критерием ожирения и связана со значительным повышением риска ССЗ [4].

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. Количественные переменные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей, определение различий между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Общую выборку составили 95 пациентов с ИБС с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) или ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) в возрасте 37-72 лет, средний возраст 62 (57; 65) лет, 57,9% мужчин и 42,1% женщин. 59 (62,1%) участников исследования в анамнезе имели СД 2 типа, 28,8% из них придерживались только диетотерапии, а 71,2% принимали сахароснижающую терапию: 52,5% получали терапию пероральными гипогликемическими препаратами, 8,5%

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с СД 2 типа и без НУО

Показатели	1 группа — пациенты с ожирением + СД, n=59	2 группа — пациенты с ожирением без СД, n=36	p
Мужской пол, n (%)	29 (49,2)	26 (72,2)	0,060
Женский пол, n (%)	30 (50,8)	10 (27,8)	
Возраст, лет Me (Q25; Q75)	61 (57; 64)	62,5 (57; 66)	0,390
Курение, n (%)	22 (37,2)	21 (58,3)	0,111
АГ в анамнезе, n (%)	59 (100)	32 (88,8)	0,009
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me (Q25; Q75)	2,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 6,0)	0,828
ИМ в анамнезе, n (%)	28 (47,5)	19 (52,8)	0,666
ФП в анамнезе, n (%)	5 (8,4)	3 (8,3)	0,991
Стенокардия, ФК, n (%)			
I	10 (16,9)	8 (22,2)	0,187
II	35 (59,3)	25 (69,5)	
III	14 (23,8)	3 (8,3)	
IV	0	0	
ХСН, ФК, n (%)			
I	0	0	0,644
II	54 (91,5)	35 (97,2)	
III	5 (8,5)	1 (2,8)	
IV	0	0	
Многососудистое поражение КА, n (%)	47 (79,6)	25 (69,4)	0,407
Прием гиполипидемической терапии, n (%)	49 (83)	31 (86,1)	0,804

Примечание: КА — коронарные артерии, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

участников находились на инсулинотерапии, а 10,2% получали комбинированную сахароснижающую терапию (инсулин+таблетированные препараты). Группу без НУО составили 36 пациентов (37,9%).

В таблице 1 представлены клинико-anamnestические характеристики групп пациентов в зависимости от наличия СД. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения ИБС. Пациенты обеих групп имели стенокардию напряжения различных функциональных классов. Частота курения (в анамнезе или в настоящее время), инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, фибрилляции предсердий в обеих группах достоверно не различалась. Гиполипидемическая терапия статинами применялась одинаково часто в обеих группах пациентов. Многососудистое поражение коронарных артерий по данным коронароангиографии одинаково часто регистрировалось в обеих группах. В группе пациентов с СД чаще встречалась АГ ($p=0,009$), отмечались более высокие показатели гликемии натощак ($p=0,000$), а также HbA_{1c} ($p=0,000$). Уровень HbA_{1c} у пациентов с СД составил 7,0 (6,5; 8,8)%, при этом у 26 (44,1%) пациентов из этой группы отмечено недостижение целевых значений для данного показателя.

Показатели липидного спектра в обеих группах достоверно не различались (таблица 2). Уровни ОХС, ХС ЛНП в обеих группах обследованных превышали рекомендованные значения для пациентов с ИБС [11]: так, уровень ОХС у пациентов с СД составил 4,4 (3,6; 5,8) ммоль/л, а среди пациентов

без СД — 4,7 (3,8; 5,25) ммоль/л, без статистически значимых различий между ними ($p=0,595$). Уровень ХС ЛНП в группе пациентов с СД был равен 2,46 (2,08; 3,47) ммоль/л, а в группе пациентов без НУО — 3,16 (2,12; 3,74) ммоль/л, ($p=0,184$).

В группе пациентов с СД 2 типа уровень СРБ составил 4,0 (3,0; 5,0) мг/л, а у пациентов без НУО — 3,0 (3,0; 4,0) мг/л, различия не достигли статистической достоверности ($p=0,106$). Уровень адипонектина также не различался в обеих группах ($p=0,842$).

При анализе антропометрических показателей ожирения у всех обследуемых отмечалось повышение ИМТ ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$), среди них у 62 (64,6%) диагностировано ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$). ИМТ в группе пациентов с СД был значимо выше и составил 32,9 (29,4; 37,6) кг/м^2 , в группе пациентов без НУО ИМТ был равен 30,29 (27,13; 32,53) кг/м^2 ($p=0,007$), ОТ также была значимо выше в группе пациентов с СД, чем в группе лиц, не страдающих этим заболеванием: 107 (97; 120) см vs 104 (96,5; 106,5) см, ($p=0,043$). В общей выборке у 93,7% участников соотношение ОТ/ОБ соответствовало критериям ожирения ($>0,9$ для мужчин и 0,85 для женщин). У пациентов с СД данный показатель оказался выше, чем у пациентов без НУО: 0,97 (0,92; 1,04) и 0,95 (0,90; 0,98), соответственно, без достоверных различий между группами ($p=0,055$). Расчетное процентное содержание жировой массы превышало допустимые значения у всех обследованных. В группе пациентов с СД отмечалось достоверно более высокое содержание жировой массы: 43,8 (33,6; 52,3)% vs

Таблица 2

Показатели ожирения и лабораторные показатели пациентов с СД 2 типа и без НУО

	Показатели	1 группа — пациенты с избыточной массой тела и ожирением + СД, n=59	2 группа — пациенты с избыточной массой тела и ожирением без СД, n=36	p
Антропометрические показатели ожирения	ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	32,9 (29,4; 37,6)	30,29 (27,13; 32,53)	0,007
	ОТ, см, Me (Q25; Q75)	107 (97; 120)	104 (96,5; 106,5)	0,043
	ОБ, см, Me (Q25; Q75)	108 (100; 118)	106,5 (102,5; 113,0)	0,365
	ОТ/ОБ, Me (Q25; Q75)	0,97 (0,92; 1,04)	0,95 (0,90; 0,98)	0,055
	% жировой массы, %, Me (Q25; Q75)	43,8 (33,6; 52,3)	33,6 (30,5; 45,6)	0,003
МСКТ показатели ожирения	ОВЖ, см ³ , Me (Q25; Q75)	442,3 (383,5; 528,9)	328,7 (259,5; 421,4)	0,000
	ПВЖ, см ² , Me (Q25; Q75)	233,7 (208,6; 286,6)	183,6 (147,9; 230,9)	0,000
	ОПЖ, см ³ , Me (Q25; Q75)	694,4 (550,4; 891,1)	520,1 (408,6; 668,3)	0,017
	ППЖ, см ² , Me (Q25; Q75)	367,5 (287,4; 451,2)	290,6 (22,6; 391,6)	0,003
ИВО		2,49 (1,84; 4,29)	2,26 (1,43; 3,19)	0,109
Липидный профиль	ОХС, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	4,4 (3,6; 5,8)	4,7 (3,8; 5,25)	0,595
	ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	2,46 (2,08; 3,47)	3,16 (2,12; 3,74)	0,184
	ХС ЛОНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	0,7 (0,49; 1,09)	0,63 (0,47; 0,9)	0,216
	ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,07 (0,89; 1,24)	1,12 (0,89; 1,29)	0,548
	ТГ, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,54 (1,16; 2,37)	1,41 (1,09; 1,95)	0,228
	апо AI, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,64 (1,4; 1,9)	1,7 (1,33; 1,94)	0,893
	апо B, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	0,91 (0,72; 1,37)	0,95 (0,8; 1,13)	0,984
	Адипонектин, мг/мл, Me (Q25; Q75)	7,55 (5,71; 8,85)	7,45 (5,92; 8,76)	0,842
Показатели гликемии	СРБ, мг/л, Me (Q25; Q75)	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	0,106
	Гликемия натощак, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	7,9 (6,9; 10,7)	5,3 (5,0; 5,8)	0,000
	HbA _{1c} , %, Me (Q25; Q75)	7,0 (6,5; 8,8)	5,1 (4,9; 5,65)	0,000

Примечание: ОПЖ — объем подкожного жира, ППЖ — площадь подкожного жира.

Таблица 3

Корреляции методов оценки ожирения в группе пациентов с СД

Показатель	Корреляция						
	ИМТ	% жировой массы	ОТ	ОТ/ОБ	ОВЖ	ПВЖ	ИВО
ИМТ	1,00	0,852 p=0,000	0,477 p=0,000	-0,032 p=0,809	0,419 p=0,001	0,569 p=0,000	0,132 p=0,320
% жировой массы	0,852 p=0,000	1,00	0,346 p=0,007	-0,209 p=0,112	0,234 p=0,074	0,375 p=0,003	0,053 p=0,689
ОТ	0,477 p=0,000	0,346 p=0,007	1,00	0,551 p=0,000	0,443 p=0,000	0,428 p=0,001	0,347 p=0,007
ОТ/ОБ	-0,032 p=0,809	-0,209 p=0,112	0,551 p=0,000	1,0	0,142 p=0,284	0,118 p=0,373	0,205 p=0,119
ОВЖ	0,419 p=0,001	0,234 p=0,074	0,443 p=0,000	0,142 p=0,284	1,00	0,884 p=0,000	0,343 p=0,008
ПВЖ	0,569 p=0,000	0,375 p=0,003	0,428 p=0,001	0,118 p=0,373	0,884 p=0,000	1,00	0,230 p=0,080
ИВО	0,132 p=0,320	0,053 p=0,689	0,347 p=0,007	0,205 p=0,119	0,343 p=0,008	0,230 p=0,080	1,00

33,6 (30,5; 45,6)% у пациентов без НУО (p=0,003). При оценке ожирения по данным МСКТ у 96,8% пациентов обеих групп диагностировано ожирение (ПВЖ >130 см²). В группе пациентов с СД отмечались достоверно более высокие как ПВЖ, так и ОВЖ и подкожного компонентов абдоминальной жировой ткани (p<0,05 для всех переменных).

У 93,6% пациентов при расчете ИВО выявлено повышение данного показателя >1. У 64,3% обследованных ИВО превышал уровень, соответствующий повышенному ССР. Между группами исследуемых достоверных различий по ИВО не выявлено, в группе пациентов с СД данный показатель составил 2,49 (1,84; 4,29), а у пациентов без СД — 2,26 (1,43; 3,19) (p=0,109).

Таблица 4

Корреляции методов оценки ожирения в группе пациентов без НУО

Показатель	Корреляция						
	ИМТ	% жировой массы	ОТ	ОТ/ОБ	ОВЖ	ПВЖ	ИВО
ИМТ	1,00	0,803 p=0,000	0,447 p=0,006	-0,143 p=0,405	0,405 p=0,014	0,390 p=0,019	0,130 p=0,449
% жировой массы	0,803 p=0,000	1,00	0,433 p=0,008	-0,207 p=0,225	0,528 p=0,001	0,538 p=0,001	0,123 p=0,477
ОТ	0,447 p=0,006	0,433 p=0,008	1,00	0,257 p=0,131	0,403 p=0,015	0,414 p=0,012	0,338 p=0,044
ОТ/ОБ	-0,143 p=0,405	-0,207 p=0,225	0,257 p=0,131	1,00	0,100 p=0,563	0,143 p=0,404	0,197 p=0,250
ОВЖ	0,405 p=0,014	0,528 p=0,001	0,403 p=0,015	0,100 p=0,563	1,00	0,936 p=0,000	0,096 p=0,578
ПВЖ	0,390 p=0,019	0,538 p=0,001	0,414 p=0,012	0,143 p=0,404	0,936 p=0,000	1,00	0,163 p=0,341
ИВО	0,130 p=0,449	0,123 p=0,477	0,338 p=0,044	0,197 p=0,250	0,096 p=0,578	0,163 p=0,341	1,00

Таблица 5

Корреляции методов оценки ожирения и лабораторных показателей в группе пациентов с СД

Показатель	Корреляция						
	ИМТ	% жировой массы	ОТ	ОТ/ОБ	ОВЖ	ПВЖ	ИВО
ОХС	-0,167 p=0,207	-0,008 p=0,952	-0,049 p=0,713	-0,141 p=0,288	-0,206 p=0,118	-0,247 p=0,59	0,312 p=0,016
ХС ЛНП	-0,109 p=0,412	0,025 p=0,853	-0,060 p=0,650	-0,164 p=0,213	-0,201 p=0,128	-0,232 p=0,077	0,363 p=0,005
ХС ЛОНП	0,006 p=0,966	-0,012 p=0,931	0,103 p=0,439	0,001 p=0,996	0,273 p=0,036	0,115 p=0,387	0,867 p=0,000
ХС ЛВП	-0,043 p=0,748	0,225 p=0,086	-0,247 p=0,059	-0,283 p=0,030	-0,336 p=0,009	-0,273 p=0,036	-0,564 p=0,000
ТГ	0,080 p=0,547	0,027 p=0,840	0,107 p=0,422	0,021 p=0,875	0,273 p=0,037	0,153 p=0,247	0,892 p=0,000
апо АІ	0,010 p=0,943	-0,001 p=0,993	-0,021 p=0,872	-0,071 p=0,592	0,140 p=0,291	0,125 p=0,344	0,044 p=0,740
апо В	-0,041 p=0,757	0,010 p=0,937	0,027 p=0,836	-0,087 p=0,511	0,022 p=0,870	-0,075 p=0,571	0,661 p=0,000
НbA _{1c}	0,118 p=0,374	0,072 p=0,590	0,027 p=0,838	0,057 p=0,668	0,057 p=0,671	0,013 p=0,919	0,261 p=0,046
Гликемия натощак	0,131 p=0,321	0,127 p=0,337	0,144 p=0,275	0,008 p=0,950	0,160 p=0,226	0,083 p=0,530	0,478 p=0,000
СРБ	0,354 p=0,021	0,049 p=0,715	0,169 p=0,200	-0,001 p=0,992	-0,058 p=0,664	-0,060 p=0,651	0,281 p=0,031
Адипонектин	-0,254 p=0,059	-0,181 p=0,181	-0,215 p=0,112	-0,141 p=0,300	-0,218 p=0,106	-0,190 p=0,160	-0,794 p=0,000

При проведении корреляционного анализа связи ИВО с другими методами оценки ожирения (таблица 3) в группе пациентов с СД обнаружена достоверно значимая прямая корреляционная связь между ИВО и ОТ ($r=0,347$, $p=0,007$), ИВО и ОВЖ ($r=0,343$, $p=0,008$). У пациентов без СД ИВО значимо положительно коррелировал только с ОТ ($r=0,338$, $p=0,044$) (таблица 4). Связь между ИВО и ИМТ не обнаружена ни в одной группе.

Наряду с этим выполнен корреляционный анализ между параметрами оценки ожирения с кли-

нико-метаболическими показателями. ИВО продемонстрировал наибольшее количество корреляционных связей в обеих группах пациентов. Действительно, в группе пациентов с СД положительная корреляционная зависимость установлена между ИВО и ТГ ($r=0,892$, $p=0,000$), ХС ЛОНП ($r=0,867$, $p=0,000$), апо В ($r=0,661$, $p=0,000$), ХС ЛНП ($r=0,363$, $p=0,005$), ОХС ($r=0,312$, $p=0,016$), гликемией натощак ($r=0,478$, $p=0,000$), уровнем НbA_{1c} ($r=0,261$, $p=0,046$) и СРБ ($r=0,281$, $p=0,031$). Отрицательная корреляция выявлена между ИВО

Таблица 6

Корреляции методов оценки ожирения и лабораторных показателей в группе пациентов без НУО

Показатель	ИМТ	% жировой массы	ОТ	Корреляция			
				ОТ/ОБ	ОВЖ	ПВЖ	ИВО
ОХС	-0,177 p=0,302	-0,022 p=0,898	-0,101 p=0,557	0,224 p=0,190	-0,232 p=0,173	-0,206 p=0,229	0,133 p=0,440
ХС ЛНП	-0,276 p=0,103	-0,166 p=0,334	-0,019 p=0,912	0,423 p=0,010	-0,075 p=0,666	-0,098 p=0,568	-0,031 p=0,857
ХС ЛОНП	0,218 p=0,216	0,161 p=0,362	0,136 p=0,444	0,207 p=0,240	0,056 p=0,754	0,119 p=0,504	0,831 p=0,000
ХС ЛВП	0,103 p=0,549	0,286 p=0,091	-0,307 p=0,069	-0,366 p=0,028	-0,059 p=0,732	-0,100 p=0,561	-0,600 p=0,000
ТГ	0,187 p=0,275	0,169 p=0,324	0,154 p=0,369	0,120 p=0,486	0,013 p=0,940	0,065 p=0,706	0,913 p=0,000
апо AI	0,013 p=0,939	0,253 p=0,136	-0,405 p=0,014	-0,370 p=0,026	-0,109 p=0,525	-0,108 p=0,531	-0,165 p=0,337
апо В	-0,119 p=0,490	-0,069 p=0,688	0,043 p=0,802	0,347 p=0,038	-0,132 p=0,442	-0,085 p=0,622	0,433 p=0,008
HbA _{1c}	-0,155 p=0,368	-0,174 p=0,310	-0,071 p=0,679	0,147 p=0,394	-0,130 p=0,449	-0,150 p=0,384	0,239 p=0,160
Гликемия натощак	-0,058 p=0,739	-0,147 p=0,391	-0,385 p=0,020	-0,083 p=0,629	-0,016 p=0,928	0,066 p=0,701	0,087 p=0,614
СРБ	0,075 p=0,665	0,088 p=0,609	0,214 p=0,209	0,146 p=0,395	0,271 p=0,109	0,243 p=0,153	0,378 p=0,023
Адипонектин	-0,198 p=0,167	-0,145 p=0,347	-0,294 p=0,321	0,067 p=0,772	-0,302 p=0,074	-0,109 p=0,549	-0,741 p=0,000

и такими показателями как ХС ЛВП ($r=-0,564$, $p=0,000$) и адипонектин ($r=-0,794$, $p=0,000$). В группе пациентов без НУО ИВО значимо прямо коррелировал с ТГ ($r=0,913$, $p=0,000$), ХС ЛОНП ($r=0,831$, $p=0,000$), апо В ($r=0,433$, $p=0,008$) и СРБ ($r=0,378$, $p=0,023$). Обратная корреляционная связь выявлена между ИВО и ХС ЛВП ($r=-0,600$, $p=0,000$), адипонектином ($r=-0,741$, $p=0,000$).

Другие методы оценки ожирения в меньшей степени коррелировали с лабораторными показателями. Так, у пациентов с СД обнаружена значимая обратная корреляция ОТ/ОБ с ХС ЛВП ($r=-0,283$, $p=0,030$), ОВЖ с ХС ЛВП ($r=-0,336$, $p=0,009$), ПВЖ с ХС ЛВП ($r=-0,273$, $p=0,036$), а также прямая корреляционная связь ИМТ с СРБ ($r=0,354$, $p=0,021$), ОВЖ с ТГ ($r=0,273$, $p=0,037$) и ХС ЛОНП ($r=0,273$, $p=0,036$) (таблица 5). В группе пациентов без НУО показатель ОТ значимо обратно коррелировал с апо AI ($r=-0,405$, $p=0,014$) и гликемией натощак ($r=-0,385$, $p=0,020$), а ОТ/ОБ положительно коррелировал с ХС ЛНП ($r=0,423$, $p=0,010$) и апо В ($r=0,347$, $p=0,038$) и обратно коррелировал с апо AI ($r=-0,370$, $p=0,026$) и ХС ЛВП ($r=-0,366$, $p=0,028$). Корреляционные связи между другими методами оценки ожирения и клиничко-метаболическими показателями в данной группе не обнаружены (таблица 6).

Обсуждение

В последние десятилетия доказано, что абдоминальная ВЖТ функционирует как эндокринный

орган, приводя к активации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, СРБ, лептина, уменьшению продукции противовоспалительных цитокинов (адипонектина) и развитию инсулинорезистентности, что, в конечном итоге, способствует развитию и прогрессированию НУО и ССЗ атеросклеротического генеза. В то же время, основная функция подкожного жира, по-видимому, заключается в накоплении энергии [4].

Антропометрические характеристики ожирения (ИМТ, ОТ) не позволяют в полной мере оценить степень кардиометаболического риска даже у пациентов с ожирением. В то же время, визуализирующие методы оценки ожирения (МСКТ) в настоящее время не могут рутинно применяться в клинической практике в связи с высокой стоимостью и трудоемкостью. Именно поэтому ИВО, учитывающий антропометрические и метаболические показатели, возможно, является более надежным методом оценки кардиометаболического риска. В исследовании Amato MC, et al. в 2010г продемонстрирована значимая связь ИВО с развитием сердечно-сосудистых — отношение шансов: 2,45, 95% доверительный интервал: 1,52-3,95 ($p<0,001$) и цереброваскулярных событий — отношение шансов: 1,63, 95% доверительный интервал: 1,06-2,50 ($p=0,025$), в то время как связь между его отдельными компонентами и сердечно-сосудистыми событиями не обнаружена [5].

В настоящее исследование включены пациенты высокого ССР: с ИБС и избыточной массой тела или

ожирением. В общей выборке 49,5% пациентов ранее перенесли ИМ, а у 75,8% по данным коронароангиографии выявлено многососудистое поражение коронарного русла. У пациентов с СД 2 типа отмечены достоверно более высокие значения антропометрических показателей ожирения, а также установлено наличие более высоких значений площади и объема ВЖТ по данным МСКТ по сравнению с пациентами без НУО. В то же время, при исследовании липидного профиля, уровня СРБ и адипонектина достоверных различий между группами не выявлено. Не обнаружено достоверных различий между двумя группами пациентов и по ИВО.

При проведении корреляционного анализа в обеих группах пациентов была обнаружена связь между ИВО и ОТ, что вероятно, объясняется тем, что ОТ используется для расчета этого показателя, однако связи между ИВО и ИМТ не обнаружено ни в одной группе, что согласуется с исследованием, проведенным ранее [12].

В представленной работе ИВО показал наибольшее количество корреляционных связей с клинико-метаболическими показателями в обеих группах пациентов, в то время как другие методы оценки ожирения в меньшей степени коррелировали с лабораторными показателями. Только ИВО значимо обратно коррелировал с адипонектином независимо от наличия НУО.

В другом исследовании [8] выявлена связь ИВО с аномальным профилем адипокинов и кардиометаболическим риском у пациентов с СД 2 типа. Так, ИВО по сравнению с антропометрическими методами оценки ожирения (ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) показал большее количество корреляций с адипокинами, липидными показателями, маркерами воспаления, а также с эндотелиальным фактором роста [8]. Только ИВО показал обратную корреляционную связь с адипонектином, что, по мнению авторов, является одной из основных причин прогностической роли этого показателя в отношении ССР

у пациентов с СД 2 типа, поскольку адипонектин — единственный адипокин, обладающий противовоспалительным, антиатерогенным и кардиопротективным эффектами. Помимо этого, адипонектин играет важную роль в регуляции функции эндотелия, способствуя увеличению продукции оксида азота, и стимулирует ангиогенез. В нескольких клинических исследованиях показано, что при ожирении отмечается снижение уровня адипонектина в крови [13], а высокие его концентрации связаны с более низким риском развития ССЗ.

В обеих группах обнаружили и прямую корреляционную связь между ИВО и апо В — наиболее атерогенным аполипопротеином, повышенный уровень которого играет существенную роль в развитии атеросклеротического поражения. Такие результаты представляют интерес, поскольку ранее сообщалось, что повышение концентрации апо В ассоциируется с повышенным риском смертельного ИМ, а снижение его уровня в сыворотке крови приводит к уменьшению воспаления и инсулинорезистентности [14, 15].

Заключение

Полученные корреляции между ИВО и клинико-метаболическими параметрами подтверждают, что ИВО — показатель, который в большей степени отражает дисфункцию жировой ткани, чем характер ее распределения независимо от наличия НУО. Простота определения ИВО позволяет использовать этот показатель в клинической практике. Повышение ИВО в совокупности с аномальным адипокиновым профилем и повышением концентрации атерогенных липопротеинов может способствовать увеличению ССР в долгосрочной перспективе, что требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905.
3. Chrysant SG, Chrysant GS. The single use of body mass index for the obesity paradox is misleading and should be used in conjunction with other obesity indices, Postgraduate Medicine, 131:2, 96-102. doi:10.1080/00325481.2019.1568019.
4. Brel NK, Kokov AN, Gruzdeva OV. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. Obesity and Metabolism. 2018;15(4):3-8. (In Russ.) Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):3-8. doi:10.14341/OMET9510.
5. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care. 2010;33(4):920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
6. Libis RA, Isaeva EN. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. Russian Journal of Cardiology. 2014;(9):48-53. (In Russ.) Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболи-

- ческого синдрома и прогнозировании риска его осложнений. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):48-53. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-48-53.
7. Kouli G-M, Panagiotakos DB, Kyrou I, et al. Visceral adiposity index and 10-year Cardiovascular Disease incidence: the ATTICA Study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017 Jul [cited 2019 Jan 25];27(10). doi:10.1016/j.numecd.2017.06.015.
8. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. PLoS One. 2014 Mar [cited 2019 Jan 28];9(3):e91969. doi:10.1371/journal.pone.0091969.
9. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121. doi:10.14341/DM20171S8.
10. Arutyunov GP, Babak SL, Vasyuk YuA, et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and its associated diseases (national clinical guidelines), 2017. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации), 2017. Доступ по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf.
11. Ezhov MV, Sergienko IV, Kuharchuk VV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
12. Wanderley Rocha DR, Jorge AR, Bráulio VB, et al. Visceral adiposity measurements, metabolic and inflammatory profile in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: a crosssectional analysis. Curr Diabetes Rev. 2017;13(1):11-8. doi:10.2174/1573399812666151015115924.
13. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369-81. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016.
14. Faraj M, Lavoie ME, Messier L, et al. Reduction in serum apoB is associated with reduced inflammation and insulin resistance in post-menopausal women: A MONET study. Atherosclerosis. 2010;211(2):682-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.012.
15. Sinitsky MY, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistykh zabolevanij. 2017;6(3):155-65. (In Russ.) Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(3):155-65. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165.

Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Анкудинов А. С., Калягин А. Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Иркутск, Россия

Цель. Изучить наличие и характер взаимосвязи параметров системного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как результат гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, ассоциированной с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 57 пациентов (женщин), страдающих ХСН, функциональный класс I-II по NYHA (New-York Heart Association). Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 31 пациент, имеющих ХСН на фоне серопозитивного РА, рентгенологическая стадия I-III, и 26 пациентов с ХСН без РА.

Результаты. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров не выявил значимых различий: уровень фракции выброса левого желудочка в группе ХСН и РА и группе ХСН без РА составил $51,06 \pm 5,6\%$ и $51,6 \pm 6,4\%$, соответственно ($p=0,7$); соотношение максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) составило $0,9 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,1$, соответственно ($p=0,7$). По другим эхокардиографическим параметрам различий также не выявлено ($p>0,05$). При анализе взаимосвязи между выраженностью воспаления и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов группы ХСН и РА построена статистически значимая регрессионная модель между индексом активности (DAS28) РА, ревматоидным фактором и Е/А: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$; $p=0,04$.

Заключение. В результате проведенного исследования в группе пациентов с ХСН на фоне РА выявлены умеренные статистически значимые прямые взаимосвязи индекса активности (DAS28) и РА с одним из параметров оценки диастолической дисфункции левого желудочка — соотношением параметров трансмитрального потока (Е/А). Полученные данные могут указывать на неблагоприятный прогноз ХСН при нарастании активности РА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, системное воспаление, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Регистрационный номер клинического исследования
012.00304320.

Поступила 16/10-2019

Рецензия получена 05/11-2019

Принята к публикации 16/04-2020



Для цитирования: Анкудинов А. С., Калягин А. Н. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2382. doi:10.15829/1728-8800-2020-2382

Analysis of the relationship between systemic inflammation and diastolic dysfunction in patients with heart failure and rheumatoid arthritis

Ankudinov A. S., Kalyagin A. N.

Irkutsk State Medical University. Irkutsk, Russia

Aim. To study the relationship of the systemic inflammation with the morphological and functional myocardial parameters in patients with heart failure (HF) due to hypertension and coronary artery disease in combination with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The study included 57 women with NYHA class I-II HF. Patients were divided into two comparable groups: group 1 ($n=31$) — patients with HF and seropositive RA (Steinbrocker X-ray stage I-III); group 2 ($n=26$) — HF patients without RA.

Results. A comparative analysis of morphological and functional parameters did not reveal significant differences: left ventricular ejection fraction in groups 1 and 2 were $51,06 \pm 5,6\%$ and $51,6 \pm 6,4\%$, respectively ($p=0,7$); the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole (E/A) was $0,9 \pm 0,1$ and $0,8 \pm 0,1$, respectively ($p=0,7$). For other echocardiographic parameters,

differences were also not detected ($p>0,05$). Nevertheless, significant regression model was created between the RA activity score (DAS28), rheumatoid factor, and E/A was created: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$; $p=0,04$.

Conclusion. As a result of the study, significant direct moderate correlation of the RA activity score (DAS28) with E/A ratio was revealed in the group of patients with HF and RA. The data obtained may indicate an unfavorable prognosis of HF with an increase in RA activity.

Key words: heart failure, rheumatoid arthritis, systemic inflammation, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: 012.00304320.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: andruhin.box@ya.ru

Тел.: +7 (914) 010-79-28

[Анкудинов А. С. — к. м. н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-5188-7997, Калягин А. Н. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2708-3972].

Ankudinov A.S.* ORCID: 0000-0002-5188-7997, Kalyagin A.N. ORCID: 0000-0002-2708-3972.

*Corresponding author: andruhin.box@ya.ru

Received: 16/10-2019

Revision Received: 05/11-2019

Accepted: 16/04-2020

For citation: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Analysis of the relationship between systemic inflammation and diastolic dysfunction in patients with heart failure and rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2382. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2382

АЦЦП — антитела к цитрулинированному циклическому пептиду, ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли, ЛЖ — левый желудочек, РА — ревматоидный артрит, РФ — ревматоидный фактор, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Е/А — соотношение максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (параметров транс-митрального потока), DAS28 — индекс активности РА.

Введение

Коморбидные ассоциации при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в частности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на сегодняшний день являются одной из активно обсуждаемых и исследуемых тематик [1]. Наиболее изученными являются ассоциации ХСН с хронической болезнью почек, сахарным диабетом 2 типа, анемией, фибрилляцией предсердий [2-5]. Указанные состояния в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов, повышают риск декомпенсации и повторной госпитализации, оказывают негативное влияние на прогноз сердечной недостаточности. Однако существует ряд патологий, наличие которых у пациентов, на первый взгляд, остается незамеченным для врача, что соответственно не учитывается при подборе терапии. Из наиболее активно изучаемых ассоциаций стоит выделить заболевания опорно-двигательного аппарата, в частности ревматоидный артрит (РА) [6]. Роль системного воспаления обсуждается не только в качестве фактора, ухудшающего течение ССЗ, но и как причины, их вызывающей. Точную оценку частоты ревматологической патологии в ассоциации с ССЗ дать сложно: в литературе отмечаются различающиеся данные — от 22,6% и до 58,0% случаев [7, 8]. Актуальными предметами изучения данной ассоциации является влияние системного хронического процесса на течение и прогнозирование ХСН.

Целью исследования было изучить наличие и характер взаимосвязи параметров системного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов, страдающих ХСН, как результат гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, ассоциированной с РА.

Материал и методы

Проведено когортное, сравнительное, одномоментное исследование с участием 57 женщин, страдающих сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс I-II по NYHA (New-York Heart Association). Диагноз ХСН выставлен на основании современных критериев "Общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточ-

ности" (2018) [9]. Оценка морфофункциональных параметров проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии, с оценкой ФВ ЛЖ по Симпсону. Диагноз РА выставлен в соответствии с критериями EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) (2010) и отечественными клиническими рекомендациями [10, 11]. Пациенты с РА имели низкую и среднюю степени активности — индекс активности РА (DAS28) ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$). Рентгенологическая стадия I-III по классификации Штейнброекера [11].

Принимаемая терапия соответствовала современным клиническим рекомендациям. Базовыми препаратами для лечения ХСН являлись β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики (по показаниям). В группе пациентов с РА использовался метотрексат со средней дозировкой $12,9 \pm 2,5$ мг/нед. Для симптоматического лечения РА использовались как неселективные, так высокоселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

Пациенты разделены на две сопоставимые группы: 31 пациент, имеющих ХСН на фоне серопозитивного РА, и 26 пациентов без РА. Средний возраст не имел статистически значимых различий и составил $60,6 \pm 4,7$ в группе ХСН и $58,5 \pm 5,6$ лет в группе ХСН и РА, соответственно ($p=0,8$). Также оценивались общепринятые клинические параметры, такие как общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ); биохимические исследование: липидограмма, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Активность и характер течения РА оценивались с помощью стандартных клиническо-лабораторных параметров, таких как ревматоидный фактор (РФ), С-реактивный белок (СРБ) и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП).

Статистический анализ представленных данных проводили с помощью программы анализа данных STATISTICA 8.0. Все исходные данные, использованные в работе, имели распределение Гаусса. Характер распределения оценен с помощью критерия Шапиро-Уилка. Результаты сравнительного анализа представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение. Данные, отклоняющиеся от Гауссова распределения, представлены в виде Me (min; max), где Me — медиана и min и max — минимальное и максимальное значения показателя, соответственно. Взаимосвязи анализировали методом логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [12].

Представленная работа была выполнена в соответствии со стандартом Good Clinical Practice и принципами

Таблица 1

Сравнительный анализ
клинических параметров, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	ХСН	ХСН и РА	
ИМТ (кг/м ²)	28,6±4,3	25,3±3,4	0,4
Гемоглобин (г/л)	130±17,9	116,3±17,6	0,03
Эритроциты	5,4±1,7	4,5±0,5	0,09
Тромбоциты	284±93,03	293,55±94,3	0,7
СОЭ (мм/ч)	7,9±4,3	37,3±14,5	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	6±1,2	5,1±0,7	0,3
Общий белок (г/л)	68,6±5,6	69,1±4,6	0,06
ОХС (ммоль/л)	4,4±0,9	5,2±2,2	0,09
ТГ (ммоль/л)	1,9±1,7	1,5±0,9	0,3
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,6±0,8	3,1±1,1	0,04
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,2	1,3±0,1	0,7
Креатинин (мкмоль/л)	81,6±18,5	74,8±21,1	0,2
СКФ (мл/мин)	88,5±14,5	63,8±14,2	0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами Иркутской городской клинической больницы № 1 и Иркутским государственным медицинским университетом. Перед исследованием пациенты были ознакомлены с соответствующей информацией. Письменное согласие получено.

Результаты

На предварительном этапе проведен сравнительный анализ базовых клинических параметров пациентов, включенных в исследование. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных выявил различия в уровнях гемоглобина, СОЭ и СКФ. Кроме того, обнаружена статистически значимая разница в уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП).

Для оценки морфофункциональных параметров миокарда проведен сравнительный анализ данных эхокардиографии (таблица 2). Анализ не выявил статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах.

На заключительном этапе исследования проведен анализ параметров, отражающих интенсивность воспалительного процесса у пациентов с РА и его возможную связь с морфофункциональными параметрами миокарда (таблица 3).

При оценке возможного влияния вышеуказанных параметров на морфофункциональные данные, отраженные в эхокардиографических показателях, в группе пациентов с ХСН на фоне РА были получены статистически значимые взаимосвязи РФ и DAS28 с соотношением максимальных скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) (таблица 4).

Таблица 2

Сравнительный анализ морфофункциональных
параметров миокарда, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	ХСН	ХСН и РА	
КДР, мм	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, мм	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, мм	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, мм	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Е/А	0,8±0,1	0,9±0,1	0,7
ФВ ЛЖ, %	51,6±6,4	51,06±5,6	0,7

Примечание: КДР — конечный диастолический объем, КСР — конечный систолический объем, ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

Таблица 3

Сравнительный анализ
параметров воспаления, Me (min;max)

Параметры	Группы больных		p
	ХСН	ХСН и РА	
СРБ (мг/л)	2 (0;5)	28,6 (0,01;87)	0,001
АЦЦП (МЕ/мл)	-	172,9 (0;100)	-
ВАШ	-	53,06 (30;60)	-
DAS28	-	5,04 (2,9;6,6)	-
РФ (МЕ/мл)	-	31,1 (0;192)	-

Таблица 4

Регрессионная модель взаимосвязи активности
воспаления с морфофункциональными
параметрами в группе ХСН и РА

Параметр	Е/А		
СРБ	t=6,08	b=-0,05	p=0,7
РФ	t=-2,4	b=0,4	p=0,02
АЦЦП	t=1,6	b=0,2	p=0,1
DAS28	t=2,5	b=0,5	p=0,01
ВАШ	t=-0,6	b=-0,1	p=0,5
Общие параметры модели: R=0,5; R ² (множественное)=0,3; R ² (скорректированное)=0,2; F=2,6; p=0,04.			

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют современные представления о выраженном патогенетическом значении системного хронического воспаления в течении ССЗ, в частности, сердечной недостаточности [13]. В первую очередь, необходимо выделить выраженные статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, СОЭ и СКФ. Разница в уровне СОЭ закономерно объясняется наличием воспалительного процесса (РА), который имеет системный характер, а также дополняется значимо повышенным уровнем СРБ, визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и DAS28, что в целом характеризует клиническую картину РА. Интересно отметить выражен-

ные различия в уровнях гемоглобина между исследуемыми группами. Логично предположить, что данный феномен может быть обусловлен побочным действием приема метотрексата. Однако обращает на себя внимание выраженное снижение уровня СКФ в исследуемой группе по отношению к группе сравнения, что может быть вызвано рядом факторов: влиянием системного воспалительного процесса, угнетением синтеза эритропоэтина, а также негативным влиянием регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Таким образом, на данном этапе исследования прослеживается выраженная патогенетическая взаимосвязь между изучаемыми явлениями — ХСН и РА, соответствующая современным представлениям о рассматриваемой проблеме [14].

Важной частью работы, по мнению авторов, является выявленная статистически значимая разница в уровне ХС ЛНП. Механизмы взаимодействия иммунного воспаления с эндотелием у больных с ревматологическими заболеваниями, в частности с РА, недостаточно изучены. Однако в современном понимании патогенеза атеросклероза при РА важная роль отводится формирующемуся в сосудистой стенке воспалению в ответ на активацию цитокинов иммунной системы [15]. Таким образом, увеличение концентрации ХС ЛНП в сыворотке пациентов с РА, являясь результатом данной реакции, безусловно, будет негативно влиять на течение эндотелиальной дисфункции [16].

На заключительном этапе исследования был проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда, а также оценена возможная взаимосвязь с показателями, отражающими клиническую картину РА. Как уже было указано ранее, значимых различий между группами по результатам эхокардиографии обнаружено не было. Однако проведенный логистический регрессионный анализ выявил прямые статистически значимые взаимосвязи DAS28 и РФ со значением соотношения Е/А в группе ХСН и РА. Как известно, это соотношение является одним из критериев диагностики диастолической дисфункции миокарда левого

желудочка (ЛЖ) пациентов с сердечной недостаточностью. В то же время, существует ряд факторов, наличие которых может дать ложное заключение о наличии дисфункции ЛЖ либо о прогрессии данного состояния. К ним следует отнести: возраст, частоту сердечных сокращений, пограничную гипертрофию, уровень гидратации, снижение преднагрузки диуретиками или вазодилататорами, рубцовые изменения, диабетическую кардиомиопатию, перегрузку правых отделов и др. [17]. Тем не менее, данный показатель используется специалистами для диагностики сердечной недостаточности. В литературе описаны работы, указывающие на взаимосвязь провоспалительных цитокинов с параметрами дисфункции ЛЖ, определенные не только с помощью эхо-параметров, но и биохимическими способами (натрийуретические гормоны) с целью более точного определения исследуемых параметров миокарда ЛЖ [18].

Таким образом, полученная в результате исследования модель, указывает на возможную прогрессию диастолической дисфункции у пациентов с ХСН на фоне РА, что в совокупности с вышеперечисленными факторами может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [19]. Однако для подтверждения данной теории необходимо проведение длительного, проспективного исследования, а также исследования уровней мозгового/предсердного натрийуретического пептида в динамике.

Заключение

В результате проведенного исследования в группе пациентов с ХСН на фоне РА выявлены умеренные статистически значимые прямые взаимосвязи DAS28 и РФ с одним из параметров оценки диастолической дисфункции ЛЖ — соотношением Е/А. Полученные данные могут указывать на неблагоприятный прогноз ХСН при нарастании активности РА.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Dickson VV, Buck H, Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Cardiac Fail.* 2011;17(5):413-9. doi:10.1016/j.cardfail.2010.11.011.
2. Serov VA, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure. *Nephrologiya.* 2010;1(14):50-5. (In Russ.) Серов В.А., Шытов А.М., Мензоров М.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология.* 2010;1(14):50-5. doi:10.24884/1561-6274-2010-14-1-50-55.
3. Strongin LG, Pochinka IG, Konyshcheva MS, Morozova EP. Glycemic control and the course of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes. *Sakharnyy Diabet.* 2012;2:17-21. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный Диабет.* 2012;2:17-21. doi:10.14341/2072-0351-5513.
4. Kalyuta TYu, Schwartz YuG, Sokolov IM. The combination of coronary heart disease and chronic heart failure with anemic syndrome: features of the course, the effect of the correction of anemia on the prognosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(2):105-11. (In Russ.) Калюта Т.Ю., Шварц Ю.Г., Соколов И.М. Сочетание ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с анемическим

- синдромом: особенности течения, влияние коррекции анемии на прогноз. Российский кардиологический журнал. 2013;(2):105-11. doi:10.15829/1560-4071-2013-2.
5. McManus DD, Hsu G, Sung SH, et al. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. J Am Heart Ass. 2013;(1):e005694. doi:10.1161/JAHA.112.005694.
6. Ankudinov AS, Kalyagin AN. Analysis of the relationship of immunological factors and inflammatory markers with the course of chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis. Kardiologiia. 2018;58(10S):4-8. (In Russ.) Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ взаимосвязи иммунологических факторов и воспалительных маркеров с течением хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита. Кардиология. 2018;58(10S):4-8. doi:10.18087/cardio.2495.
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014;22(3):363-88. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.
8. Brine LR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype Is it Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? Circulation. 2017;135(8):736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations OSSN — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(6s):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6s):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69:1580-8. doi:10.1136/ard.2010.138461.
11. Nasonov EL. Rheumatology. Clinical recommendations. M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 464. (In Russ.) Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6.
12. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: MediaSfera, 2002. p. 312. (In Russ.) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с. ISBN 5-89084-013-4.
13. Prasad M, Hermann J, Sherine E, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nar Rev Cardiol. 2015;12(3):168-76. doi:10.1038/nrcardio.2014.206
14. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2015;11:693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112.
15. Garrido-Urbani S, Meguenani M, Montecucco F, Imhof BA. Immunological aspects of atherosclerosis. Semin Immunopathol. 2014;36(1):73-91. doi:10.1007/s00281-013-0402-8.
16. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol. 2015;11:390-400. doi:10.1038/nrrheum.2015.40.
17. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American society of echocardiography. J Am Soc Echocardiograph. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
18. Perez AV, Doehner W, Haehling S, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2010;141(1):39-43. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.146.
19. Haviv-Yadid Y, Segal Y, Dagan A, et al. Mortality of patients with rheumatoid arthritis requiring intensive care: a single-center retrospective study. Clin Rheumatol. 2019;38(11):3015-23. doi:10.1007/s10067-019-04651-w.

Клинико-патогенетическая характеристика и тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий в стационаре терапевтической кардиологии на современном этапе

Курашин В. К.¹, Боровкова Н. Ю.¹, Боровков Н. Н.¹, Курашина В. А.¹, Бакка Т. Е.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Нижний Новгород; ²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко». Нижний Новгород, Россия

Цель. Представить клинико-патогенетическую оценку больных с фибрилляцией предсердий (ФП), находящихся в структуре терапевтического кардиологического отделения областной клинической больницы, и уточнить тактику их ведения.

Материал и методы. В исследование включен 331 пациент с ФП из 1164 больных с кардиоваскулярной патологией, лечившихся в кардиологическом отделении НОКБ им. Н. А. Семашко в 2017г, что составило 28,4% от указанного контингента. У всех пациентов учитывался анамнез, проводилось общеклиническое обследование. По шкале CHA₂DS₂-VASc определялся риск тромбозмболических осложнений, а по шкале HAS-BLED — геморрагических.

Результаты. Средний возраст больных составил 63,2±10,0 лет. У всех больных ФП была диагностирована до поступления в стационар. Все пациенты были госпитализированы планово согласно симптоматике основных заболеваний. Среди заболеваний лидировали хроническая форма ишемической болезни сердца, преимущественно совместно с артериальной гипертензией, воспалительные и дистрофические поражения миокарда. В качестве повода к госпитализации группы из 24 больных с данной патологией следует указать на прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Среди больных преобладала неклапанная форма ФП. Большинство больных имели постоянную форму ФП (58,3%), второе место по частоте занимала пароксизмальная (36,8%). Значительно реже (4,9%) имела место персистирующая форма. Всем пациентам была проведена стратификация факторов риска инсульта, системных тромбозмболий, а также факторов риска геморрагических осложнений при показаниях к антикоагулянтной

терапии. С учетом результатов оральные антикоагулянты были показаны 260 (78,8%) наблюдаемым больным, в то время как до госпитализации на амбулаторном этапе их получали лишь 38,8%.

Заключение. Среди больных отделения терапевтической кардиологии число лиц с ФП составляет 28,4% при преобладании ее неклапанной формы, связанной преимущественно с хронической ишемической болезнью сердца, эссенциальной артериальной гипертензией и их сочетанием. С учетом показаний к антикоагулянтной терапии и рисков ее геморрагических осложнений она должна была проводиться у 78,8% больных, в то время как на амбулаторном этапе ее получали лишь 38,8%. Это требует дальнейших усилий по оптимизации ведения лиц с ФП в условиях реальной практики.

Ключевые слова: ритм сердца, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/02-2020

Рецензия получена 17/03-2020

Принята к публикации 20/03-2020



Для цитирования: Курашин В. К., Боровкова Н. Ю., Боровков Н. Н., Курашина В. А., Бакка Т. Е. Клинико-патогенетическая характеристика и тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий в стационаре терапевтической кардиологии на современном этапе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2488. doi:10.15829/1728-8800-2020-2488

Clinical and pathogenetic characteristics and management of patients with atrial fibrillation in a cardiology department at the present time

Kurashin V. K.¹, Borovkova N. Yu.¹, Borovkov N. N.¹, Kurashina V. A.¹, Bakka T. E.²

¹Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod; ²N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital. Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To assess clinical and pathogenetic characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) hospitalized in cardiology department of the regional clinical hospital, and to clarify the related management strategy.

Material and methods. A total of 1164 patients were hospitalized in cardiology department of N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital in 2017, of which 331 (28,4%) had AF. These patients were included in the study. We analyzed history data of all patients, stan-

dard diagnostic tests were carried out. The CHA₂DS₂-VASc score was used to determine the risk of thromboembolic events, and the HAS-BLED score — to determine the bleeding risk.

Results. The average age of patients was 63,2±10,0 years. In all patients, AF was diagnosed before admission to the hospital. All patients were hospitalized according to hospital waiting lists due to underlying diseases. The most common diseases were coronary artery disease,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kurashin-vk@yandex.ru

Тел.: +7 (909) 297-97-92

[Курашин В. К.* — студент, ORCID: 0000-0002-3730-5831, Боровкова Н. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Боровков Н. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0001-8648-287X, Курашина В. А. — студентка, ORCID: 0000-0003-2609-3703, Бакка Т. Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6997-1759].

mainly in combination with hypertension, inflammatory and dystrophic myocardial disorders. Twenty-four patients were hospitalized due to heart failure progression. Nonvalvular AF prevailed among patients. Most patients had a permanent AF (58,3%), the second place took paroxysmal AF (36,8%). Much less frequently (4,9%), a persistent AF was observed. Stratification of risk factors for stroke, systemic thromboembolism, as well as for bleeding when indicated for anticoagulant therapy was carried out. Based on the results, oral anticoagulants were indicated for 260 (78,8%) of participants, while only 38,8% received them before hospitalization.

Conclusion. Among patients hospitalized in the cardiology department, 28,4% had AF. The most common was nonvalvular AF, associated mainly with coronary artery disease, essential hypertension and their combination. Anticoagulant therapy was indicated for 78,8% of patients, while only 38,8% received it before. This requires further optimization of management of AF patients.

Key words: heart rhythm, atrial fibrillation, anticoagulant therapy.

Relationships and Activities: none.

Kurashin V.K.* ORCID: 0000-0002-3730-5831, Borovkova N.Yu. ORCID: 0000-0001-7581-4138, Borovkov N.N. ORCID: 0000-0001-8648-287X, Kurashina V.A. ORCID: 0000-0003-2609-3703, Bakka T.E. ORCID: 0000-0002-6997-1759.

*Corresponding author: kurashin-vk@yandex.ru

Received: 27/02-2020

Revision Received: 17/03-2020

Accepted: 20/03-2020

For citation: Kurashin V.K., Borovkova N.Yu., Borovkov N.N., Kurashina V.A., Bakka T.E. Clinical and pathogenetic characteristics and management of patients with atrial fibrillation in a cardiology department at the present time. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2488. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2488

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала оценки риска тромбозов, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly — шкала оценки риска кровотечений.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — распространенное нарушение ритма сердца. Частота ее встречаемости, по данным Европейского кардиологического общества, составляет ~3% у взрослых в возрасте ≥20 лет [1], с большей распространенностью у пожилых людей [2], а также при наличии ассоциированных состояний, включая артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), структурные аномалии сердца, ожирение, сахарный диабет или хроническую болезнь почек [3-7].

Наличие ФП обуславливает дополнительные трудности ведения больных, повышая угрозу и риск смерти от кардиоэмболического инсульта, СН, внезапной смерти [1, 8].

Госпитализация больных с ФП в стационар может преследовать различные цели: необходимость экстренного восстановления синусового ритма сердца при пароксизмальной форме, решение вопроса о дальнейшей тактике ведения больных (поддержание синусового ритма или антикоагулянтная терапия при сохранении аритмии и контроле темпа сердечных сокращений), лечение пациентов с ФП, госпитализированных по поводу различной патологии, в т.ч. при прогрессировании у них хронической СН [9-11]. Не вызывает сомнения также влияние на решение вопроса о госпитализации больного с ФП в стационар профильность его отделений (общетерапевтическое, неотложной или терапевтической кардиологии). Влияние последнего особенно четко прослеживается в единичных, опубликованных к настоящему времени работах, касающихся структуры госпитализированных больных с ФП [12, 13].

С учетом вышеизложенного объясняется высокий интерес к клиническому портрету пациента с ФП в Российской Федерации [10, 11, 14], особенностям ведения этих лиц и полученным результатам.

Цель работы: представить клинико-патогенетическую оценку больных с ФП, находящихся в структуре терапевтического кардиологического отделения областной клинической больницы, и уточнить тактику их ведения.

Материал и методы

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования: данное исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» 25.10.2019 (Протокол № 9).

Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования: не требовалась, учитывая дизайн исследования.

Для проведения настоящего наблюдательно-ретроспективного исследования была создана независимая выборка, включавшая 331 пациента с ФП из 1164 больных с кардиоваскулярной патологией, лечившихся в кардиологическом отделении Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко в течение 2017г, что составило 28,4% от указанного контингента. Этот, достаточно высокий, по нашему мнению, процент подтверждает не только и не столько общую высокую распространенность этого нарушения ритма сердца, сколько свидетельствует о ее высокой частоте среди больных профиля данного стационара.

У всех пациентов тщательно собирался ближайший и отдаленный анамнез, проводилось общеклиническое обследование, регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в динамике, выполнялась эхокардиография по стандартной методике, при пароксизмальной форме ФП проводилось суточное мониторирование

Таблица 1

Структурные заболевания сердца у наблюдаемых больных, сочетавшиеся с ФП

№ п/п	Структурная патология	Количество больных	%
1.	Хроническая ИБС	18	5,4
2.	Хроническая ИБС в сочетании с АГ	211	63,8
3.	АГ	27	8,2
4.	Миокардиты	14	4,2
5.	Кардиомиопатии	12	3,6
6.	Хроническое легочное сердце	12	3,6
7.	Миокардиодистрофии, включая тиреотоксическую, алкогольную	14	4,2
8.	Хроническая ревматическая болезнь с пороками клапанов	19	5,2
9.	Инфекционный эндокардит	2	0,6
10.	Тетрада Фалло	1	0,3
11.	Миксома левого предсердия	1	0,3

ЭКГ; определялись показатели липидного обмена, показатели коагулограммы. По шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category — шкала оценки риска тромбоэмболий) определяли риск тромбоэмболических осложнений, а по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly — шкала оценки риска кровотечений) — геморрагических. В соответствии с найденными по шкалам индексами в баллах решался вопрос о приеме больными антикоагулянтов на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Полученные результаты обработаны с помощью программы “Statsoft Statistica 12” (США). В настоящей работе показатели представлены, в основном, в виде процентных соотношений.

Результаты

Полученные результаты работы свидетельствуют о незначительном преобладании мужчин, имевших ФП, по отношению к женщинам: 179 (54%) и 152 (46%), соответственно. Средний возраст наблюдаемой выборки больных составил 63,2±10,0 лет.

У всех больных ФП была диагностирована до поступления в стационар.

Все пациенты были госпитализированы планово согласно симптоматике имевших место основных заболеваний. Сама по себе ФП без учета патологии не явилась поводом к стационарному лечению. Характер и частота патологии представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что среди госпитализированных больных преобладала органическая патология сердца в сочетании с неклапанной формой ФП. Среди заболеваний лидировали хроническая форма ИБС, преимущественно совместно с АГ, воспалительные и дистрофические поражения миокарда. В качестве повода к госпитализации группы из 24 больных указанной патологией следует указать на прогрессирование хронической СН.

Клапанная форма ФП (при хронической ревматической болезни, инфекционном эндокардите, тетраде Фалло) имела место лишь в 6,4%.

У 82% пациентов с ФП эхокардиографически выявлено увеличение левого предсердия, что подтверждает патогенетическую концепцию о ведущей роли хронической перегрузки левого предсердия в генезе ФП при затруднении его опорожнения в заполняемый ригидный левый желудочек при такой патологии, как хроническая ИБС, АГ, воспаление и дистрофия миокарда [15].

Детальный анализ анамнестических и клинических данных, динамическая регистрация ЭКГ, результаты суточного мониторинга ЭКГ позволили констатировать основные формы ФП у анализируемых больных, согласно существующей классификации ESC (European Society of Cardiology) [1]. Результаты приведены в таблице 2.

Судя по представленным данным, подавляющее большинство больных имело постоянную форму ФП (58,3%), второе место по частоте занимала пароксизмальная ФП (36,8%). Значительно реже (4,9%) встречалась персистирующая форма ФП. Впервые диагностированная ФП в группе наблюдаемых больных выявлена не была.

Все пациенты с ФП в период нахождения в стационаре получали лечение соответственно характеру патологии. У 8 больных с персистирующей формой ФП в период стационарного лечения повторились приступы аритмии, которые были купированы парентерально вводимым амиодароном.

Согласно рекомендациям ESC 2016, терапия оральными антикоагулянтами больных с ФП не только реально предотвращает у них возможность развития ишемического инсульта, но и положительно сказывается на продолжительности жизни. Эффективность такой терапии достоверно превышает итог ее неназначения или дезагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты [1].

Учитывая тот факт, что наличие ФП у всех больных было установлено до направления в стац-

Таблица 2

Формы ФП у наблюдаемых пациентов, лечившихся в стационаре

Форма ФП	Количество больных	%
Впервые диагностированная	0	0
Пароксизмальная	122	36,8
Персистирующая	16	4,9
Постоянная	193	58,3

онар, представляло интерес оценить адекватность их предшествующего ведения на амбулаторном этапе. Оказалось, что до поступления в стационар из 331 пациента с ФП 206 (62,2%) человек вообще не получали никакой антикоагулянтной терапии.

С целью решения вопроса о необходимости лечения контингента наблюдаемых больных с ФП оральными антикоагулянтами была проведена стратификация факторов риска инсульта, системных тромбоэмболий, а также факторов риска геморрагических осложнений в случае проведения указанной терапии. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Согласно рекомендациям ESC 2016 [1], пациенты без клинических факторов риска инсульта не нуждаются в антитромботической терапии. При наличии же индекса по шкале CHA₂DS₂-VASc в ≥ 1 баллов для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин вероятность тромбоэмболических осложнений возрастает. Назначение оральных антикоагулянтов при этом сопровождается значительным терапевтическим преимуществом.

Количество индекса в баллах ≥ 3 , набранных по шкале HAS-BLED, указывает на высокий риск кровотечений, что требует соблюдения осторожности и регулярного врачебного контроля больных после начала антитромботической терапии. Общее количество таких больных не превышало 6,3% (таблица 4).

В итоге с учетом полученных результатов стратификации риска системных тромбоэмболий, кардиоэмболического инсульта и геморрагических осложнений, оральные антикоагулянты были показаны 260 (78,8%) наблюдаемым больным. Остальным пациентам от назначения препаратов следовало воздержаться (с отсутствием показаний) или наличием противопоказаний (высокий индекс > 3 баллов по шкале HAS-BLED).

Согласно рекомендациям ESC 2016 [1], больные с неклапанной формой ФП должны получать варфарин или новые оральные антикоагулянты (НОАК), больные с клапанной формой — варфарин. После обсуждения этого вопроса, в т.ч. с участием больных, препараты были назначены в стационаре с продолжением их амбулаторного приема 260 (78,8%) больным. Из них в виде НОАК 157 (60,4%) пациентам назначены: ривароксабан (57,3%), дабигатран (39,5%), реже апиксабан (3,2%);

Таблица 3

Относительный риск инсульта и системных тромбоэмболий у наблюдаемых больных с ФП согласно шкале CHA₂DS₂-VASc

Величина индекса в баллах	Количество больных	%
0	2	0,6
1	35	10,6
≥ 2	294	88,8

Таблица 4

Относительный риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у наблюдаемых больных с ФП согласно шкале HAS-BLED

Величина индекса в баллах	Количество больных (n)	%
0	78	23,6
1	148	44,8
2	84	25,3
3	19	5,7
4	2	0,6

103 (39,6%) пациентам назначен варфарин (больные с клапанной формой ФП и отказавшиеся принимать НОАК в связи с их дороговизной).

Обсуждение и заключение

Результаты проведенной работы свидетельствуют о значительном количестве больных, находившихся в течение года на обследовании и лечении в терапевтическом кардиологическом отделении областной клинической больницы, имевших сочетание кардиоваскулярной патологии с ФП. Очевидно, этот факт можно связать не только с характером патологии, но возможно и с удельным ростом этой аритмии в структуре сердечно-сосудистых заболеваний в целом, а также с возрастанием частоты ФП среди других видов нарушений ритма сердца.

На частоте ФП среди больных в условиях кардиологического стационара достаточно четко сказывается и влияние возраста больных (возможно обусловленное постарением населения), независимо от гендерных различий.

Уходит в прошлое лидерство клапанной патологии в генезе ФП. В настоящее время просматривается преимущественное сочетание ФП с АГ и ИБС.

Несмотря на то, что позитивная роль антикоагулянтной терапии у лиц с ФП в профилактике тромбоэмболий считается доказанной, а также на наличие детализации показаний к этой терапии и учета рисков геморрагических осложнений, назначение антикоагулянтной терапии больным с ФП по месту жительства в Нижегородской области

не превышает 38,8%. В связи с этим, а также учитывая общую тенденцию к прогнозированию количественного роста этих пациентов [9], необходимы дальнейшие усилия по оптимизации амбулаторной тактики ведения больных с ФП при одновременной активизации разъяснительной работы о ФП и ее

осложнениях непосредственно с больными, страдающими указанной аритмией.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/ehjcvp/pvw038.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
3. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45:520-6. doi:10.1161/strokeaha.113.003433.
4. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. Int J Stroke. 2012;7:276-81. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x.
5. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. Stroke. 2013; 44:3357-64. doi:10.1161/strokeaha.113.001884.
6. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. Stroke. 1997 Feb;28(2):316-21. doi:10.1161/01.str.28.2.316.
7. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. Int J Cardiol. 2013;167:2412-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.184.
8. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, et al. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? Heart. 2013;99:542-54. doi:10.1136/heartjnl-2012-303182.
9. Miller ON. Management policy for patients with atrial fibrillation at prehospital, hospital and outpatient stages. Bulletin of modern clinical medicine. 2010;3(1):51-7. (In Russ.) Миллер О.Н. Тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. Вестник современной клинической медицины 2010;3(1):51-7. doi: 10.20969/VSKM.2010.3(1).1-70.
10. Stepina EV, Loukianov MM, Bichurina MA, et al. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):146-54. (In Russ.) Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):146-54. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.
11. Shlyakhto EV, Ezhov AV, Zenin SA, et al. clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry Gloria AF. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):21-7. (In Russ.) Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):21-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142.
12. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-TULA registry). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):495-505. (In Russ.) Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):495-505. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
13. Loukianov MM, Martsevich SY, Yakushin SS, et al. The control of international normalized ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: data from RECVASA registries. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):40-6. (In Russ.) Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):40-6. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46.
14. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly aritmologii 2012;9(2):5-13. (In Russ.) Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2012;9(2):5-13.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial Fibrillation. In: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. OUP Oxford. 2009;1069-133. ISBN 978-0-19-956699-0.

Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике

Галимова Л. Ф.¹, Садыкова Д. И.², Слестникова Е. С.^{1,2}, Усова Н. Э.²

¹ГАОЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан. Казань;

²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Цель. Провести каскадный скрининг и оценить его эффективность при диагностике семейной гиперхолестеринемии (СГХС) у детей.

Материал и методы. Исследование проводилось в период с января 2017 г по август 2018 г на базе липидных центров при ГАОЗ "Городская клиническая больница № 7" и ГАОЗ "Детская республиканская клиническая больница" (г. Казань, Республика Татарстан). Оно заключалось в выявлении индексных пациентов — первичных пациентов с СГХС с дальнейшим обследованием родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. Диагноз заболевания у взрослых устанавливался на основании Голландских диагностических критериев DLCN (Dutch Lipid Clinic Network), СГХС диагностировали при сумме баллов ≥6; для детей и подростков в возрасте до 16 лет — в соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry).

Результаты. За указанный период проанализировано 2542 истории болезни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них выделено 1220 человек с уровнем общего холестерина крови >5 ммоль/л. Далее был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС, в результате которого выявлен 61 индексный пациент. На следующем этапе в рамках каскадного скрининга обследовано 87 родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. У 43 (49,4%) детей диагностирована гетерозиготная СГХС, из них у 4 пациентов заболевание было выявлено при повторном обследовании через 1 год в ходе диспансерного наблюдения.

Заключение. Каскадный скрининг является необходимым и эффективным методом диагностики СГХС у родственников 1-ой и 2-ой линии родства <18 лет. Все дети индексных пациентов должны находиться под диспансерным наблюдением, либо им необходимо провести генетическое исследование для подтверждения/исключения заболевания. Крайне актуальным на сегодняшний день является повышение информированности среди медицинских работников о диагностике СГХС у взрослых и детей.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, дети.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/09-2019

Рецензия получена 10/02-2020

Принята к публикации 19/03-2020



Для цитирования: Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слестникова Е. С., Усова Н. Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2348. doi:10.15829/1728-8800-2020-2348

Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice

Galimova L. F.¹, Sadykova D. I.², Slastnikova E. S.^{1,2}, Usova N. E.²

¹Children's Republican Clinical Hospital. Kazan; ²Kazan State Medical University. Kazan, Russia

Aim. To conduct a cascade screening and to assess its effectiveness in the diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in children.

Material and methods. The study was conducted from January 2017 to August 2018 on the basis of the City Clinical Hospital № 7 and the Children's Republican Clinical Hospital (Kazan, the Republic of Tatarstan). It consisted of identifying index cases — primary patients with FH with further examination of first- and second-degree relatives <18 years old. In adults, the diagnosis was established according to Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria: FH was diagnosed with a score of ≥6. In children and adolescents <16 years of age, the Simon Broome Registry criteria were used.

Results. During this period, 2542 case histories of patients with cardiovascular diseases were analyzed, of which 1220 people with a total cholesterol >5 mmol/L were selected. Next, a targeted screening was carried out aimed at the diagnosis of FH, as a result of which 61 index patients were identified. At the next stage, as a part of cascade screening, 87 first- and second-degree relatives <18 years old were

examined. In 43 (49,4%) children, heterozygous FH was diagnosed, of which in 4 patients the disease was detected by re-examination after 1 year.

Conclusion. Cascade screening is a necessary and effective method for the diagnosis of AP in first- and second-degree relatives <18 years old. All children of the index patients should be monitored or genetic testing necessary to rule out FH. Today, it is important to increase awareness among clinicians about the diagnosis of FH in adults and children.

Relationships and Activities: none.

Galimova L. F.* ORCID: 0000-0001-5576-5279, Sadykova D. I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Slastnikova E. S. ORCID: 0000-0002-1732-7443, Usova N. E. ORCID: 0000-0001-9991-6497.

*Corresponding author: lilu1@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lilu1@inbox.ru

Тел.: +7 (927) 249-94-71

[Галимова Л. Ф.* — к. м. н., врач, ORCID: 0000-0001-5576-5279, Садыкова Д. И. — д. м. н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Слестникова Е. С. — ¹врач, ²аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-1732-7443, Усова Н. Э. — ординатор кафедры, ORCID: 0000-0001-9991-6497].

Received: 29/09-2019
 Revision Received: 10/02-2020
 Accepted: 19/03-2020

ing from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2348. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2348

For citation: Galimova L. F., Sadykova D. I., Slastnikova E. S., Usova N. E.
 Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screen-

ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РЕНЕССАНС — Регистр пациентов семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недо-
 точной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ААР — The American Academy of Pediatrics —
 Американская академия педиатрии, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network (Голландские диагностические критерии), Simon Broome Registry — критерии Саймона Брума.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является самым распространенным генетическим заболеванием в мире [1]. Ведущая роль в патогенезе СГХС отводится мутациям в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*), пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*). Результат мутаций проявляется повышением в организме уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) уже с детства [2]. Отсутствие своевременной диагностики и терапии СГХС ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в третьей-четвертой декаде жизни [3]. Распространенность заболевания в общей популяции составляет 1:200-1:500. По данным литературы, во всем мире таких больных от 14 до 34 млн [1, 4], предположительное количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн человек [5]. Согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек [6]. Диагностика заболевания среди детей остается на крайне низком уровне [7]. Несмотря на высокую актуальность раннего выявления пациентов, в России диагноз СГХС выставлен лишь у 1% больных [5].

Для поиска пациентов с СГХС существуют три типа скрининга: оппортунистический, универсальный и каскадный (таргетный, прицельный). В разных странах используются различные подходы с учетом возможностей здравоохранения и рекомендаций собственных экспертных групп.

Оппортунистический скрининг основан на определении липидограммы у взрослых и детей, самостоятельно обращающихся в учреждения здравоохранения первичного звена [8].

Универсальный скрининг предусматривает анализ липидного профиля у всех лиц в определенных возрастных группах. Так, например, в 2011г Национальный институт сердца, легких и крови США опубликовал руководящие принципы по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей, одобренные Американской академией педиатрии (ААР) [9]. В них рекомендовано проведение универсального скрининга уровня

липидов в возрасте от 9 до 11 лет и от 17 до 21 года. Одна из целей этого скрининга заключается в повышении частоты выявления гетерозиготной СГХС. Ряд исследований показал, что универсальный скрининг в детском возрасте может улучшить здоровье населения в долгосрочной перспективе [10]. В Европе универсальный скрининг практикуется в Словении и предусматривает анализ липидного профиля у всех детей в возрасте 5-6 лет в условиях детской поликлиники [11].

В настоящее время в мире для диагностики СГХС наиболее популярным является каскадный скрининг. Он заключается в выявлении индексного пациента (пациента с установленным диагнозом) и дальнейшего обследования его близких родственников. Аутосомно-доминантное наследование позволяет предположить, что 50% родственников первой степени родства будут иметь СГХС. Это имеет большое значение, т.к. родственники, в т.ч. дети, могут не подозревать о наличии у них заболевания, а ранняя диагностика позволит начать своевременное лечение и предупредить развитие сердечно-сосудистой патологии [12]. Возможные индексные пациенты с СГХС могут быть среди больных в возрасте до 60 лет с ССЗ в кардиологических, неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии. Каскадный скрининг является наиболее изученным и доказал свою экономическую эффективность, что представлено в различных исследованиях и систематических обзорах [13, 14]. Наиболее успешно каскадный скрининг реализован в Нидерландах, где с 1994г по 2014г функционировала общенациональная субсидируемая правительством программа каскадного скрининга для выявления пациентов с СГХС. За это время было выявлено >28 тыс. пациентов, и была создана национальная база данных. С 2014г каскадный скрининг был интегрирован в голландскую систему здравоохранения [15]. В Великобритании данный подход к диагностике СГХС рекомендован у взрослых и детей, начиная с 10 лет, и осуществляется в Уэльсе, Шотландии и Северной Ирландии в полном объеме с 2010г [16]. В Норвегии по программе каскадного генетического скрининга идентифицировано >6 тыс. человек из возможных 15000-20000 пациентов с СГХС [17].

Несмотря на то, что генетическое тестирование в рамках каскадного скрининга показало свою результативность, подобные программы проводятся лишь в небольшом числе стран. В последние 10 лет в Европе, США, Японии активно ведется диагностика СГХС. Было показано, что количество выявленных пациентов напрямую зависит от масштабов и программы скрининга, принятого в той или иной стране. Показано, что максимальное количество пациентов диагностируется в странах, где внедрена государственная национальная программа скрининга и ведется национальный регистр [18]. Среди Европейских стран такой подход осуществляется в Норвегии, Нидерландах, Словении, которые достигли наибольшего успеха в выявлении СГХС [18]. В России скрининг СГХС проводится не во всех регионах, хотя, следует отметить, что в последние годы ситуация по диагностике заболевания заметно улучшается благодаря работе Национального общества по изучению атеросклероза. Был создан регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недоствоточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии), в который вносятся пациенты с СГХС [5].

Цель настоящего исследования: провести каскадный скрининг и оценить его эффективность при диагностике СГХС у детей.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с января 2017г по август 2018г на базе липидных центров при ГАУЗ “Городская клиническая больница № 7” и ГАУЗ “Детская республиканская клиническая больница” (г. Казань, Республика Татарстан).

На первом этапе оно заключалось в анализе историй болезни взрослых пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу ССЗ и выявлении лиц с повышенным уровнем ОХС >5 ммоль/л (рисунок 1). Далее среди этой когорты пациентов был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС. Критерии включения составлялись с учетом Российских клинических рекомендаций по семейной гиперхолестеринемии 2018г [19]: ранние ССЗ атеросклеротического генеза (ишемическая болезнь сердца, атеротромботический ишемический инсульт, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда $\geq 50\%$) у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет; уровень ОХС $>7,5$ ммоль/л, ХС ЛНП >5 ммоль/л; отягощенный семейный анамнез по ССЗ; возможные физические признаки гиперхолестеринемии (сухожильные ксантомы, кожные tuberous ксантомы, липоидная дуга роговицы). Диагноз устанавливался на основании Голландских диагностических критериев DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) при сумме баллов >6 [19].

Второй этап включал проведение каскадного скрининга и заключался в выявлении родственников индексных пациентов 1-ой (сын, дочь) и 2-ой линии родства



Рис. 1 Дизайн проведения каскадного скрининга.

(племянники, внуки) младше 18 лет. На третьем этапе проводилось их обследование с двукратным проведением анализа липидного профиля, подробным сбором семейного анамнеза и клиническим осмотром. Четвертый этап включал полное клинико-лабораторное обследование детей, исключение вторичных причин гиперлипидемии и диагностику СГХС в соответствии с критериями Саймона Брума (Simon Broome Registry) детям младше 16 лет или Голландских диагностических критериев DLCN при сумме баллов >6 детям старше 16 лет [19]. Все вновь выявленные пациенты вносились в регистр РЕНЕССАНС. Липид-снижающая терапия инициировалась с возраста 8 лет в соответствии с клиническими рекомендациями по СГХС 2018г [19]. Большое внимание уделялось организации профилактической работы с целью предотвращения возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Генетическое тестирование проводилось методом высокопроизводительного секвенирования с применением панели из 5 генов, отвечающих за развитие моногенной формы СГХС (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *LDLRAP1*, *PCSK9*).

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики индексных пациентов и их детей с СГХС

	Индексные пациенты, n=61		Родственники индексных пациентов с выявленной СГХС <18 лет, n=43
	Мужчины, n=58	Женщины, n=3	
Возраст, лет	38±4,3	52±2,1	8,7±3,6
Курение, n (%)	57 (93)	1 (33)	0 (0)
Ожирение, n (%)	51 (88)	2 (66)	0 (0)
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (55)	1 (33)	0 (0)
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Кожные ксантомы, n (%)	6 (10,3)	1 (33,3)	0 (0)
Корнеальная дуга, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Утолщение ахиллова сухожилия, n (%)	4 (6,8)	1 (33)	0 (0)
ОХС, ммоль/л	8,1±1,2		7,8±2,3
ХС ЛНП, ммоль/л	6,8±1,4		6,1±1,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0±0,3		1,1±0,3
ТГ, ммоль/л	1,2±0,3		0,8±0,4

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Получение информированного согласия, сбор анамнеза, обследование пациента и его родственников проводились с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Ввиду нормальности распределения, применялись методы параметрического анализа. Результаты представлены в виде средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты и обсуждение

За указанный период было проанализировано 2542 истории болезни пациентов с ССЗ, из них выделено 1220 человек с уровнем ОХС >5 ммоль/л. Далее был проведен целевой скрининг, направленный на диагностику СГХС, в результате которого выявлен 61 индексный пациент.

Обращает на себя внимание, что среди индексных пациентов с СГХС значительно преобладали мужчины, составившие 96% от всех обследованных (таблица 1). При этом самому молодому мужчине было 33 года, самой молодой женщине 50 лет. 41 индексный пациент был госпитализирован по поводу ишемической болезни сердца, 20 — в связи наличием периферического атеросклероза. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудис-

той патологии выявлен у всех индексных пациентов. Среди факторов риска курение отмечалось у мужчин в 93% случаев, у женщин в 33%. Артериальная гипертензия и ожирение также были диагностированы чаще у мужчин (55% и 88%, соответственно), чем у женщин (33% и 66%, соответственно). При физикальном осмотре у мужчин в 10,3% случаев отмечались такие признаки гиперлипидемии как кожные ксантомы, в 6,8% — утолщение ахиллова сухожилия.

Анализ липидного профиля индексных пациентов показал, что средний уровень ОХС составлял 8,1±1,2 ммоль/л, ХС ЛНП 6,8±1,4 ммоль/л. Следует отметить, что 15% (n=9) пациентов были осведомлены об изменениях в липидограмме и проходили плановые медицинские осмотры, но лишь 2 из них получали липидснижающую терапию, при этом целевые значения достигнуты не были. Остальные 52 (85%) пациента, несмотря на наследственную отягощенность, ранее не обследовались и были госпитализированы впервые по поводу сердечно-сосудистого события. Это, вероятно, связано с низкой информированностью и мотивацией со стороны пациентов.

На следующем этапе в рамках каскадного скрининга из 102 родственников 1-ой и 2-ой линии родства младше 18 лет удалось обследовать 87 детей. У 43 из них (40 человек — родственники 1-ой линии родства, 3 ребенка — родственники 2-ой линии родства) диагностирована гетерозиготная СГХС, что составило 49,4%. Это свидетельствует об эффективности каскадного скрининга для выявления СГХС среди детей. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований [2, 20-22], где подчеркивается, что при отсутствии молекулярно-генетического тестирования пробанда необ-

ходимо проводить фенотипический каскадный скрининг среди родственников, основанный на применении критериев диагностики СГХС.

Средний возраст детей с СГХС составил $8,7 \pm 3,6$ лет (таблица 1). Следует отметить, что, если среди взрослых пациентов с СГХС преобладали мужчины, то при анализе детей этой разницы отмечено не было. Мальчики составляли 51%, девочки 49%. Особое значение приобретает отсутствие у детей признаков гиперлипидемии (ксантомы, корнеальная дуга, утолщения ахиллова сухожилия) и другой сердечно-сосудистой патологии, несмотря на то, что средний уровень у них ОХС был равен $7,8 \pm 2,3$ ммоль/л, ХС ЛНП — $6,1 \pm 1,2$ ммоль/л.

Генетическое исследование было проведено 11 детям с СГХС. У всех детей выявлена гетерозиготная мутация *LDLR* (локализация в экзонах 3, 6, 7, 9, 11, 12, 16), которая в 95% случаев ответственна за развитие моногенной формы СГХС [1].

Следует отметить, что все дети, независимо от наличия/отсутствия изменений в липидограмме на момент обследования, находились под наблюдением. При мониторинге детей с изначально нормальным липидным профилем, при анализе следующей липидограммы с интервалом в 1 год были выявлены 4 пациента с гиперлипидемией, у которых впоследствии была диагностирована СГХС. Это свидетельствует о необходимости диспансерного наблюдения за детьми индексных пациентов с обязательным анализом липидного профиля, либо проведения генетического исследования с целью подтверждения/исключения заболевания.

В представленном исследовании продемонстрировано, что каскадный скрининг является необходимой и эффективной стратегией выявления СГХС. Особенно важно его проведение в семьях, где уже зарегистрирован индексный пациент, что позволяет выявить заболевание у родственников, которые находятся в зоне риска и требуют лечения, чтобы остановить развитие атеросклеротического процесса и преждевременного дебюта сердечно-сосудистой катастрофы.

Выявление СГХС у одного из членов семьи увеличивает понимание риска и стимулирует желание

родственников пройти обследование на предмет наличия заболевания [2]. Кроме того, необходимо знать, что передача заболевания из поколения в поколение является важным критерием для диагностики СГХС у ребенка. Осознание родителями генетической природы гиперхолестеринемии может позволить выявить заболевание у ребенка как можно раньше. Это крайне важно для проведения первичной профилактики, уменьшения риска ССЗ в молодом трудоспособном возрасте путем соблюдения правильного режима питания, физической активности и лечения ребенка с СГХС уже с детства.

В настоящее время основная трудность заключается в организации каскадного скрининга, командной работы системы взрослой и детской кардиологии. К тому же вызывает затруднение выявление СГХС среди педиатрической популяции, т.к. клинических признаков заболевания в периоде детства еще нет, а определение уровней ОХС и ХС ЛНП не входит ни в одну программу диспансеризации у детей.

Таким образом, СГХС является проблемой общественного здравоохранения, которая требует большого внимания. Реализация клинических рекомендаций и обширная работа по программам просвещения и повышения осведомленности как среди населения, так и среди медицинских работников является обязательным условием для улучшения диагностики СГХС.

Заключение

Каскадный скрининг является эффективным методом диагностики СГХС среди детей. Все дети индексных пациентов должны находиться под диспансерным наблюдением, либо необходимо провести генетическое исследование для подтверждения/исключения заболевания. Крайне важным аспектом является повышение информированности среди медицинских работников о диагностике СГХС у взрослых и детей.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478-90. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014 Feb 15;171(3):309-25. doi:10.1016/j.ijcard.2013.11.025. Epub 2013 Nov 20.
3. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology. J Clin Lipidol. 2016;10(1):S1-S43. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.002.
4. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, et al. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. Frontiers in Public Health. 2017;5:252. doi:10.3389/fpubh.2017.00252.
5. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Russian Journal of Cardiology. 2019;(5):7-13.

- (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Тмоян Н. А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипOLIпидемической терапии (ПЕНЕСАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
6. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. PLoS ONE. 2017;12(7): e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
7. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinical manifestations, diagnosis, treatment. Ros Vestn perinatol pediatri. 2017;62(5):119-23. (In Russ.) Садыкова Д. И., Галимова Л. Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(5):119-23. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123.
8. Bell DA, Kirke AB, Barbour R, et al. Can Patients be Accurately Assessed for Familial Hypercholesterolaemia in Primary Care? Heart, Lung and Circulation. 2014;23(12):1153-7. doi:10.1016/j.hlc.2014.06.015.
9. DeSantes K, Dodge A, Eickhoff J, et al. Improving Universal Pediatric Lipid Screening. The Journal of Pediatrics. 2017;188:87-90. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.030.
10. Gidding SS, Daniels SR, Kavey R. Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. Pediatrics. 2012;129(5):e1311-9. doi:10.1542/peds.2011-2903.
11. Groselj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. Atherosclerosis. 2018;277:383-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.
12. Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. Academic Pediatrics. 2016;16(8):716-25. doi:10.1016/j.acap.2016.06.005.
13. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):260-71. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.002.
14. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. Eur Heart J. 2017;38(23):1832-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx111.
15. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. Atherosclerosis Suppl. 2017;30:77-85. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.019.
16. Datta BN, McDowell I F, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. Curr Opin Lipidol. 2010;21(4):366-71. doi:10.1097/mol.0b013e32833c14e2.
17. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. Community Genet. 2008;11(1):26-35. doi:10.1159/000111637.
18. Pećin I, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of PCSK9 inhibitors. Eur J Prev Cardiol. 2017 Sep;24(13):1383-401. doi:10.1177/2047487317717346.
19. Ezhov M. V., Bazhan S. S., Yershova A. I., et al. Clinical recommendations for familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2019;1:5-43. (In Russ.) Ежов М. В., Бажан С. С., Ершова А. И., и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019;1:5-43.
20. Neil HAW, Hammond T, Huxley R, et al. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ. 2000;15:321(7254):148-8. doi:10.1136/bmj.321.7254.148.
21. Setia N, Saxena R, Sawhney JP, et al. Familial Hypercholesterolemia: Cascade Screening in Children and Relatives of the Affected. IJP. 2018;85(5):339-43. doi:10.1007/s12098-017-2589-5.
22. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015;36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157.

Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность артериальной гипотензии (АГт) по нескольким критериям в неорганизованных популяциях России и США.

Материал и методы. Использованы данные популяционных российских исследований, выполненных в 1975-1982 гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины — НМИЦ ТПМ Минздрава России), и исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) 2012-2014 гг (Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины — ныне НМИЦ ТПМ Минздрава России). Проведено сопоставление с данными одномерных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): NHANES II (1976-1980 гг) и Continuous NHANES (2007-2012 гг). Анализировали возраст, пол, величины систолического и диастолического артериального давления. Долю лиц с наличием АГт (распространенность) рассчитывали у мужчин и женщин пяти возрастных групп с использованием четырех разных критериев АГт.

Результаты. Распространенность АГт в исследованиях разных лет по разным критериям по популяциям в целом составила в России 0,3-9,0% у мужчин и 2-15% у женщин, в США 5-30% у мужчин и 8-45% у женщин. За 30 лет распространенность АГт в России по большинству критериев снизилась на ~50% у мужчин и не изменилась у женщин, в США по всем критериям распространенность увеличилась у мужчин и женщин в 2-3 раза.

Заключение. Распространенность АГт во взрослой популяции составляет от долей процента до 45%, и многократно различается в зависимости от выбранного критерия.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, распространенность, популяция, Россия, США, эпидемиологическое исследование.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания, регистрационный номер: № АААА-А20-120013090086-0.

Благодарность. Настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному NCHS (the National Center for Health Statistics) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах статьи, ответственность NCHS ограничивается первичными данными. Авторы выражают благодарность региональным исполнителям участникам исследования ЭССЕ-РФ за качественный сбор данных.

Поступила 04/03-2020

Рецензия получена 06/04-2020

Принята к публикации 10/04-2020



Для цитирования: Вилков В. Г., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А. Распространенность артериальной гипотензии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2497. doi:10.15829/1728-8800-2020-2497

Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of hypotension according to several criteria in the Russia and the USA.

Material and methods. We used data of Russian population studies performed in 1975-1982 and ESSE-RF study performed in 2012-2014 at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. A comparison was made with the data of cross-sectional studies of the US population — National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): NHANES II (1976-1980) and Continuous NHANES

(2007-2012). We analyzed age, sex, and systolic and diastolic blood pressure. The prevalence of individuals with hypotension was calculated in men and women of five age groups using four different criteria for hypertension.

Results. The prevalence of hypotension in studies of different years according to different criteria was as follows: in the Russia — 0,3-9,0% in men and 2-15% in women; in the USA — 5-30% in men and 8-45% in women. In age group >30 years, the prevalence of hypotension

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vilkov_vladimir@list.ru

Тел.: +7 (916) 882-48-10, +7 (903) 612-66-87, +7 (499) 553-68-15

[Вилков В. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941].

in Russia, by most criteria, decreased approximately by 50% in men and did not change in women. In the United States, according to all criteria, the prevalence in men and women has increased 2-3 times.

Conclusion. The prevalence of hypotension in the adult population ranges from decimal percentages to 45% and varies many times depending on the selected criterion.

Key words: hypotension, prevalence, population, Russia, USA, epidemiological study.

Relationships and Activities. The ESSE-RF study was performed as part of a state assignment № AAAA-A20-120013090086-0.

Acknowledgements. This study was made possible through free access to NHANES research data provided by the National Center for Health Statistics (USA). Authors of the article are responsible for the results of analysis, interpretation and conclusions. The National Center for Health Statistics is responsible only for primary data.

Vilkov V.G.* ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941.

*Corresponding author: vilkov_vladimir@list.ru

Received: 04/03-2020

Revision Received: 06/04-2020

Accepted: 10/04-2020

For citation: Vilkov V.G., Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A. Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2497. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2497

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — артериальная гипотензия, критерии АГТ №№ 1-4 — АГТ-1, АГТ-2, АГТ-3 и АГТ-4, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации, NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey.

Введение

Клинические описания артериальной гипотензии (АГТ) появились в конце XIX — начале XX века. Основоположником учения об АГТ принято считать итальянского ученого Andrea Ferranini [1]. Основным проявлением АГТ является чрезмерное снижение уровня артериального давления (АД). Чрезмерным считается снижение АД >20% от нормы.

АГТ называют “забытой болезнью” [2]. Это связано с тем, что по мере накопления сведений о роли артериальной гипертензии (АГ), как важнейшего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в развитых странах, АГ привлекала все больше внимания исследователей и организаторов здравоохранения. Поэтому АГТ оказалась “в тени АГ” [3].

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра выделяют: идиопатическую гипотензию (I95.0); ортостатическую гипотензию (I95.1); гипотензию, вызванную лекарственными средствами (I95.2); другие виды гипотензии — хроническую гипотензию (I95.8) и гипотензию неуточненную (I95.9). Очевидно, что в части перечисленных рубрик АГТ вторична, и представляет собой симптом других заболеваний. Как уже упоминалось, проблеме АГТ уделяется намного меньше внимания в сравнении с АГ. Существует мнение, что низкое АД не ассоциировано с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью, соответственно АГТ расценивается как “не-болезнь” [4]. Однако в некоторых популяционных проспективных исследованиях получены данные о том, что зависимость смертности от уровня АД имеет не линейный, а J-образный характер — при чрезмерно низком уровне АД смертность выше в сравнении с оптимальным его уровнем, хотя выраженность этого

эффекта значительно уступает приросту смертности, обусловленному АГ [5]. В российском когортном исследовании лиц ≥55 лет после коррекции на факторы риска обнаружена связь сердечно-сосудистой смертности как с высоким АД, так и с систолическим АД (САД) <120 мм рт.ст. [6].

Единого подхода к диагностике АГТ нет. Некоторые исследователи учитывали только уровень АД, но более распространена точка зрения, что, помимо величин АД, необходимо выделять физиологическую и патологическую АГТ, должны учитываться клинические проявления недостаточности кровоснабжения органов [1].

Еще сильнее варьируют предлагаемые разными исследователями величины АД, которые расцениваются как диагностически значимые для АГТ. Например, по данным многочисленных исследований (метаанализ за 1914-1955гг), границы гипотензии для САД варьировали от 120 до 90 мм рт.ст. и для диастолического АД (ДАД) от 70 до 40 мм рт.ст. [1]. Некоторые авторы рекомендуют параметры распределения величин АД на основе конкретной выборки [7].

Цель настоящей работы — изучить распространенность АГТ по нескольким различным критериям в неорганизованных популяциях России и США.

Материал и методы

В работе использованы данные популяционных российских исследований, выполненных в 1975-1982гг в Институте профилактической кардиологии в составе ВКНЦ АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины — НМИЦ ТПМ Минздрава России) [8], эти данные были объединены в выборку с условным названием “РФ-1980”. Использованы также данные одномоментного наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

Таблица 1

Распространенность АГт по критерию АГт-1

Пол и возраст (лет)	Популяция											
	РФ-80			NHANES2			ЭССЕ-РФ			С.NHANES		
	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
Мужчины												
18-24	1/312	0,3	0÷1,5	65/843	7,7	6,3÷9,4						
25-34	4/715	0,6	0,2÷1,3	52/901	5,8	4,6÷7,2	50/2049	2,4	1,9÷3,1	74/475	15,6	12,9÷18,6
35-44	14/2885	0,5	0,3÷0,8	14/651	2,2	1,3÷3,3	18/1686	1,1	0,7÷1,6	37/486	7,6	5,7÷9,9
45-54	15/5246	0,3	0,2÷0,4	9/617	1,5	0,8÷2,5	20/2049	1,0	0,7÷1,4	41/514	8,0	6,1÷10,2
>54	4/1974	0,2	0,1÷0,5	55/2126	2,6	2,1÷3,2	17/2091	0,8	0,5÷1,2	46/470	9,8	7,6÷12,3
Все	38/11132	0,3	0,2÷0,5	195/5138	3,8	3,4÷4,3	105/7875	1,3	1,1÷1,6	198/1945	10,2	9,1÷11,4
Женщины												
18-24	23/144	16,0	11,2÷21,9	182/890	20,4	18,2÷22,8						
25-34	72/932	7,7	6,3÷9,3	157/994	15,8	13,9÷17,8	201/2330	8,6	7,7÷9,6	121/473	25,6	22,3÷29,1
35-44	32/1431	2,2	1,6÷3,0	56/721	7,8	6,2÷9,6	84/2507	3,4	2,8÷4,0	105/556	18,9	16,2÷21,8
45-54	6/1390	0,4	0,2÷0,9	25/644	3,9	2,7÷5,4	80/3837	2,1	1,7÷2,5	64/529	12,1	9,8÷14,7
>54	5/1847	0,3	0,1÷0,6	83/2411	3,4	2,9÷4,1	58/4467	1,3	1,0÷1,6	70/469	14,9	12,3÷17,9
Все	138/5744	2,4	2,1÷2,8	503/5660	8,9	8,3÷9,5	423/13141	3,2	3,0÷3,5	360/2027	17,8	16,4÷19,2

Примечание: РФ-80 — популяционные российские исследования 1975-1982гг; ЭССЕ-РФ — исследование 2012-2014гг; А — число лиц с АГт; С.NHANES — исследование Continuous NHANES (2007-2012гг); ER — доля лиц с АГт (распространенность), в %; NHANES2 — исследование NHANES II (1976-1980гг); n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости $p=0,95$, в %.

в различных регионах Российской Федерации), выполненного в 2012-2014гг, в котором использовалась сформированная по территориальному принципу случайная систематическая стратифицированная многоступенчатая выборка [9]. Исследование было одобрено этическим комитетом Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ныне НМИЦ ТПМ Минздрава России), информированное согласие на обработку персональных данных подписано всеми участниками этого исследования.

Проведено сопоставление с данными исследований неорганизованной популяции населения США серии NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey): NHANES II (1976-1980гг) и Continuous NHANES (2007-2012гг). Дизайн этих исследований и методы определения показателей описаны в соответствующей документации, использовали результаты обследования только лиц белой расы [10].

Анализировали возраст, пол, величины САД и ДАД, измеренные на плечевой артерии. В российских исследованиях учитывали данные опроса о наличии в анамнезе АГ и приеме антигипертензивных лекарственных средств.

Распространенность АГт рассчитывали у мужчин и женщин в возрастных группах 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, ≥55 лет. В связи с отсутствием общепринятого критерия АГт, изучили распространенность АГт по нескольким критериям:

- АГт-1 — единый критерий для мужчин и женщин без учета возраста с уровнем САД/ДАД ≤90/60 мм рт.ст. [11];
- АГт-2 — лица ≤25 лет — САД <100 или ДАД <60 мм рт.ст.; лица >25 лет — САД <105 или ДАД <60 мм рт.ст., вне зависимости от пола [1];
- АГт-3 — лица ≤35 лет — САД ≤100 или ДАД ≤60 мм рт.ст.; лица 36-54 лет — САД ≤110 или ДАД ≤70 мм рт.ст. и лица ≥55 лет — САД ≤120 или ДАД ≤70 мм рт.ст., вне зависимости от пола [12];

- АГт-4 — критерии для мужчин — САД <110 или ДАД <60 мм рт.ст. и для женщин — САД <100 или ДАД <60 мм рт.ст., вне зависимости от возраста [13].

Данные по распространенности АГт в возрастно-половых группах по каждому из перечисленных критериев приведены в таблицах 1-4.

Для статистического анализа использовали стандартные статистические процедуры. Рассчитывали долю лиц с наличием АГт по соответствующему критерию (распространенность, ER) и ее доверительный интервал (P0÷P1) [14], позволяющий с коэффициентом доверия 0,95 оценить распространенность АГт в генеральной совокупности и сравнить распространенность АГт в разных выборках.

Результаты и обсуждение

При использовании рекомендованного для кодирования по Международной классификации болезней 9 пересмотра простейшего критерия АГт-1 [11], распространенность АГт в современной российской популяции (ЭССЕ-РФ — 2012-2014гг) составляет 1,3% у мужчин и 3,2% у женщин, а в популяции США (Continuous NHANES — 2007-2012гг) — 10,2% и 17,8%, соответственно. В обеих популяциях у мужчин 25-34 лет частота АГт достоверно выше в сравнении со старшими возрастными группами, у женщин распространенность АГт закономерно снижается с увеличением возраста от 25 до 54 лет (таблица 1).

По этому критерию в 80-х гг XX века у российских мужчин частота АГт была ниже в сравнении с ЭССЕ-РФ в ~4 раза и значимо не зависела от возраста. В сравнении с современными данными,

Таблица 2

Распространенность АГт по критерию АГт-2

Пол и возраст (лет)	Популяция											
	РФ-80			NHANES2			ЭССЕ-РФ			С.NHANES		
	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
Мужчины												
18-24	2/312	0,6	0,1÷2,0	45/843	5,3	4,1÷6,8						
25-34	31/715	4,3	3,2÷5,8	85/901	9,4	7,9÷11,2	62/2049	3,0	2,4÷3,7	85/475	17,9	15,1÷21,0
35-44	131/2885	4,5	3,9÷5,2	38/651	5,8	4,4÷7,6	32/1686	1,9	1,4÷2,5	60/486	12,3	10,0÷15,1
45-54	142/5246	2,7	2,4÷3,1	30/617	4,9	3,5÷6,5	35/2049	1,7	1,3÷2,3	74/514	14,4	11,9÷17,2
>54	36/1974	1,8	1,4÷2,4	64/2126	3,0	2,4÷3,7	23/2091	1,1	0,8÷1,6	68/470	14,5	11,9÷17,4
Все	342/11132	3,1	2,8÷3,4	262/5138	5,1	4,6÷5,6	152/7875	1,9	1,7÷2,2	287/1945	14,8	13,5÷16,1
Женщины												
18-24	29/144	20,1	14,8÷26,4	175/890	19,7	17,5÷22,0						
25-34	166/932	17,8	15,8÷20,0	283/994	28,5	26,1÷30,9	393/2330	16,9	15,6÷18,2	207/473	43,8	39,9÷47,7
35-44	119/1431	8,3	7,1÷9,6	133/721	18,4	16,1÷21,0	272/2507	10,9	9,8÷11,9	184/556	33,1	29,8÷36,5
45-54	53/1390	3,8	3,0÷4,8	60/644	9,3	7,5÷11,4	184/3837	4,8	4,2÷5,4	117/529	22,1	19,2÷25,3
>54	16/1847	0,9	0,5÷1,3	96/2411	4,0	3,4÷4,7	87/4467	1,9	1,6÷2,3	90/469	19,2	16,2÷22,4
Все	383/5744	6,7	6,1÷7,2	747/5660	13,2	12,5÷14,0	936/13141	7,1	6,8÷7,5	598/2027	29,5	27,8÷31,2

Примечание: РФ-80 — популяционные российские исследования 1975-1982гг; ЭССЕ-РФ — исследование 2012-2014гг; А — число лиц с АГт; С.NHANES — исследование Continuous NHANES (2007-2012гг); ER — доля лиц с АГт (распространенность), в %; NHANES2 — исследование NHANES II (1976-1980гг); n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости $p=0,95$, в %.

у российских женщин распространенность АГт была в среднем немного ниже (достоверно для возраста ≥ 45 лет).

В популяции США в конце 80-х гг XX века, в сравнении с данными исследования Continuous NHANES, частота АГт была достоверно ниже во всех возрастных группах мужчин и женщин. В США распространенность АГт в среднем повысилась за 30 лет в 3 раза у мужчин и в 2 раза у женщин (таблица 1).

Таким образом, при использовании не учитывающего пол и возраст критерия АГт-1 выявлен ряд закономерностей:

- Распространенность АГт у женщин выше в сравнении с мужчинами;
- В сопоставимые периоды наблюдения распространенность АГт была выше в США в сравнении с РФ как у мужчин, так и у женщин (в 2010-х гг в 5-7 раз, в 1980-х гг в 3-12 раз);
- Распространенность АГт за 30 лет увеличилась у мужчин и женщин, как в РФ, так и в США.

Уровень АД повышается с возрастом, на этом основан подход исследователей, предложивших критерии АГт, учитывающие возраст [1, 12, 15]. Подобные критерии могут быть относительно простыми, использующими фиксированные величины АД в нескольких возрастных диапазонах [1, 12], или более сложными, например, граничные величины рассчитываются как $102 + \text{число лет}$, умноженное на 0,6 для САД; и как $63 + \text{число лет}$, умноженное на 0,4 для ДАД [15].

Изучали распространенность АГт по критерию Н.С. Молчанова. Основанная им научная школа

занимала лидирующие позиции по проблеме гипотензивных состояний в отечественной медицинской науке [1]. Согласно этому критерию, к АГт относят лиц ≤ 25 лет при САД < 100 или ДАД < 60 мм рт.ст., а лиц > 25 лет — при САД < 105 или ДАД < 60 мм рт.ст., вне зависимости от пола (критерий АГт-2). Этот критерий мягче предыдущего в отношении САД и немного более жесткий для ДАД — лица с ДАД $= 60$ мм рт.ст. попадают в группу нормотензии, тогда как по АГт-1 они относились к группе гипотензии. Данные о распространенности АГт по этому критерию представлены в таблице 2. Полученные результаты продемонстрировали большую частоту гипотензии, что, скорее всего, связано с большим вкладом САД. Описанные выше закономерности в значительной мере подтверждаются, за исключением 30-летней динамики частоты АГт в РФ: распространенность по АГт-2 у мужчин уменьшилась, а у женщин увеличение частоты АГт не так демонстративно, как при использовании критерия АГт-1.

Следует отметить, что в современных популяциях как РФ, так и США обследованы лица в возрасте от 25 лет, в связи с чем критерий Н.С. Молчанова почти не зависит от возраста. В исследованиях “РФ-1980” и NHANES II у лиц 18-24 лет распространенность АГт оказалась ниже ожидаемой, т.к. у молодых следовало ожидать большей распространенности. Можно предположить, что применительно к популяционным данным в критерии АГт-2 возраст учитывается недостаточно корректно.

Критерий АГт-3, дифференцированный для трех возрастных диапазонов, описан Ж.Ю. Чефра-

Таблица 3

Распространенность АГт по критерию АГт-3

Пол и возраст (лет)	Популяция											
	РФ-80			NHANES2			ЭССЕ-РФ			С.NHANES		
	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
Мужчины												
18-24	2/312	0,6	0,1÷2,0	45/843	5,3	4,1÷6,8						
25-34	14/715	2,0	1,2÷3,0	30/901	3,3	2,4÷4,5	34/2049	1,7	1,2÷2,2	64/475	13,5	11,0÷16,3
35-44	322/2885	11,2	10,2÷12,2	72/651	11,1	9,1÷13,3	124/1686	7,4	6,3÷8,5	144/486	29,6	26,2÷33,2
45-54	366/5246	7,0	6,4÷7,6	54/617	8,8	7,0÷10,9	113/2049	5,5	4,7÷6,4	156/514	30,4	27,0÷33,9
>54	285/1974	14,4	13,2÷15,8	315/2126	14,8	13,6÷16,1	230/2091	11,0	9,9÷12,2	210/470	44,7	40,8÷48,6
Все	989/11132	8,9	8,4÷9,3	516/5138	10,0	9,4÷10,8	501/7875	6,4	5,9÷6,8	574/1945	29,5	27,8÷31,3
Женщины												
18-24	29/144	20,1	14,8÷26,4	175/890	19,7	17,5÷22,0						
25-34	102/932	10,9	9,3÷12,8	147/994	14,8	13,0÷16,8	217/2330	9,3	8,3÷10,4	133/473	28,1	24,7÷31,7
35-44	280/1431	19,6	17,9÷21,4	177/721	24,5	21,9÷27,3	553/2507	22,1	20,7÷23,5	284/556	51,1	47,5÷54,7
45-54	159/1390	11,4	10,1÷12,9	113/644	17,5	15,1÷20,2	518/3837	13,5	12,6÷14,4	243/529	45,9	42,3÷49,6
>54	130/1847	7,0	6,1÷8,1	383/2411	15,9	14,7÷17,2	659/4467	14,8	13,9÷15,7	248/469	52,9	49,0÷56,8
Все	700/5744	12,2	11,5÷12,9	995/5660	17,6	16,8÷18,4	1947/13141	14,8	14,3÷15,3	908/2027	44,8	43,0÷46,6

Примечание: РФ-80 — популяционные российские исследования 1975-1982гг; ЭССЕ-РФ — исследование 2012-2014гг; А — число лиц с АГт; С.NHANES — исследование Continuous NHANES (2007-2012гг); ER — доля лиц с АГт (распространенность), в %; NHANES2 — исследование NHANES II (1976-1980гг); n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости $p=0,95$, в %.

Таблица 4

Распространенность АГт по критерию АГт-4

Пол и возраст (лет)	Популяция											
	РФ-80			NHANES2			ЭССЕ-РФ			С.NHANES		
	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
Мужчины												
18-24	34/312	10,9	8,1÷14,2	132/843	15,7	13,6÷17,9						
25-34	77/715	10,8	8,9÷12,9	124/901	13,8	11,9÷15,8	129/2049	6,3	5,4÷7,3	118/475	24,8	21,6÷28,3
35-44	289/2885	10,0	9,1÷11,0	60/651	9,2	7,4÷11,3	70/1686	4,2	3,4÷5,0	100/486	20,6	17,6÷23,8
45-54	329/5246	6,3	5,7÷6,9	45/617	7,3	5,7÷9,3	63/2049	3,1	2,5÷3,8	109/514	21,2	18,3÷24,4
>54	82/1974	4,2	3,4÷5,0	88/2126	4,1	3,5÷4,9	42/2091	2,0	1,5÷2,6	88/470	18,7	15,8÷21,9
Все	811/11132	7,3	6,9÷7,7	449/5138	8,7	8,1÷9,4	304/7875	3,9	3,5÷4,2	415/1945	21,3	19,8÷22,9
Женщины												
18-24	29/144	20,1	14,8÷26,4	175/890	19,7	17,5÷22,0						
25-34	102/932	10,9	9,3÷12,8	147/994	14,8	13,0÷16,8	217/2330	9,3	8,3÷10,4	133/473	28,1	24,7÷31,7
35-44	56/1431	3,9	3,1÷4,9	54/721	7,5	5,9÷9,3	121/2507	4,8	4,1÷5,6	117/556	21,0	18,2÷24,1
45-54	24/1390	1,7	1,2÷2,4	21/644	3,3	2,2÷4,7	85/3837	2,2	1,8÷2,7	74/529	14,0	11,6÷16,7
>54	9/1847	0,5	0,3÷0,9	43/2411	1,8	1,4÷2,3	46/4467	1,0	0,8÷1,3	75/469	16,0	13,3÷19,0
Все	220/5744	3,8	3,4÷4,3	440/5660	7,8	7,2÷8,4	469/13141	3,6	3,3÷3,9	399/2027	19,7	18,2÷21,2

Примечание: РФ-80 — популяционные российские исследования 1975-1982гг; ЭССЕ-РФ — исследование 2012-2014гг; А — число лиц с АГт; С.NHANES — исследование Continuous NHANES (2007-2012гг); ER — доля лиц с АГт (распространенность), в %; NHANES2 — исследование NHANES II (1976-1980гг); n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости $p=0,95$, в %.

новой (2008) [12]. Результаты о распространенности АГт по этому критерию представлены в таблице 3, из которой видно, что из описанных применительно к критерию АГт-1 закономерностей подтверждается большая распространенность АГт у женщин в сравнении с мужчинами, частота АГт за 30-летний период у российских мужчин уменьшилась вместо роста по критерию АГт-1.

Многие исследователи описывали более высокую распространенность АГт у женщин (для обзора см. [1]), некоторые рекомендовали дифференцированные по полу критерии АГт. Примером может служить критерий [13], согласно которому к АГт относят мужчин при САД <110 или ДАД <60 мм рт.ст. и женщин при САД <100 или ДАД <60 мм рт.ст. (критерий АГт-4). Данные о распространен-

ности АГт-4 представлены в таблице 4. Соотношение частоты АГт у мужчин и женщин ожидаемо изменилось, 30-летняя динамика распространенности АГт в российской популяции характеризуется снижением частоты АГт у мужчин во всех возрастных группах и отсутствием динамики у женщин, в российской и американской популяциях в 1980-е гг. распространенность АГт в возрастных группах мужчин не различалась, в остальном описанные по таблице 1 закономерности сохранились.

Можно предположить, что при использовании для диагностики АГт исключительно величин АД в группы нормотензии и даже гипотензии могут попасть некоторые больные АГ, получающие антигипертензивные лекарственные средства. Влияние этого фактора изучили на материале российских исследований, для которых доступны результаты опроса, включая наличие АГ в анамнезе и антигипертензивной терапии. Была рассчитана распространенность АГт по аналогу критерия АГт-4, в котором все лица, ответившие положительно на вопрос о наличии у них АГ или приема антигипертензивных лекарственных средств, исключались из группы АГт. Различий в распространенности АГт с критерием АГт-4, построенным только по величинам АД, обнаружено не было.

Как уже отмечалось, за 30-летний период распространенность АГт существенно изменилась. В США она увеличилась в разы, различия достоверны по всем изученным критериям во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. В российских популяциях различия не столь однозначны, по критерию АГт-1 распространенность АГт увеличилась в большинстве возрастных групп, по остальным критериям для мужчин более характерно снижение распространенности АГт, для женщин динамика менее закономерна. На имеющемся материале нет возможности определить причину изменений распространенности АГт, можно только строить гипотезы. Известно большое количество факторов, влияющих на границы нормального АД в популяции, включая температуру окружающей среды, атмосферное давление, и многие другие. Часть указанных факторов в рамках настоящего анализа можно не принимать во внимание, поскольку изучались выборки из популяции одной страны.

Особое внимание привлекает такой фактор, как нервно-психическое перенапряжение на популяционном уровне. Еще в 1931г была отмечена роль в патогенезе гипотензии “прорыва в вегетативной нервной системе под влиянием изменений социально-бытовых условий” [1]. С этим согласуется хорошо известный феномен — выраженное увеличение частоты АГт в периоды масштабных социально-экономических потрясений: так, после Второй Мировой войны количество больных АГ в Гер-

мании, по сравнению с довоенным периодом, увеличилось на 60%, а количество лиц с АГт — на 120% [1]. В таком контексте данные о распространенности АГт в РФ, включая 30-летнюю динамику, выглядят более благополучно в сравнении с США.

Выше было показано, как работают на популяционном материале несколько критериев АГт, в которых используются фиксированные величины АД, в т.ч. дифференцированные с учетом пола и возраста. Следует отметить, что подобные критерии разрабатывались на клиническом материале и селективных выборках, с акцентом на клинические признаки недостаточности кровообращения, в дополнение к величинам АД [1, 12]. Известен другой подход, основанный на определении пограничных величин АД, исходя из параметров их распределения в обследованной группе [7]. Изучать распространенность АГт по таким критериям нецелесообразно, поскольку она будет обусловлена выбранной отрезной точкой.

Заключение

Распространенность АГт во взрослой популяции составляет, как минимум, несколько процентов — это нередко встречающееся состояние, чем и обусловлена практическая значимость изучения, контроля и профилактики АГт.

Распространенность АГт существенно зависит от выбранного критерия, вплоть до различий частоты АГт на порядок и противоположной направленности динамики за 30-летний период у российских мужчин по критерию АГт-1 и остальным изученным критериям. Отсюда вытекает актуальность разработки патофизиологически обоснованного критерия, большинство из описанных критериев такого обоснования не имеют. Исключением можно считать критерий АГт-1 ($АД \leq 90/60$ мм рт.ст.), что соответствует среднему динамическому АД < 70 мм рт.ст., т.е. пороговому значению АД для поддержания ауторегуляции мозгового кровотока [11]. Однако критерий АГт-1 является чрезмерно жестким и не подходит для выявления пограничных нарушений.

По аналогии с историей изучения АГ можно предположить, что следует опираться на связь искомого критерия АГт с прогнозом при длительном проспективном наблюдении на популяционном уровне.

Для сопоставления распространенности АГт в разных популяциях, изучения ее динамики и т.п. задач может применяться один из известных критериев, при этом предпочтение следует отдать простейшим недифференцированным по возрасту и полу критериям.

Результаты настоящего анализа согласуются с наблюдениями ряда исследователей, отметивших

выраженные изменения распространенности АГ в разные исторические периоды. Интерпретация этих наблюдений пока затруднена.

Благодарность. Настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному NCHS (the National Center for Health Statistics) США. Ответственность за результаты анализа,

интерпретацию и выводы лежит на авторах статьи, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

Авторы выражают благодарность региональным исполнителям участникам исследования ЭССЕ-РФ за качественный сбор данных.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в рамках государственного задания, регистрационный номер: АААА-А20-120013090086-0.

Литература/References

1. Molchanov NS. Hypotonic conditions. Leningrad: Medgiz, 1962. p. 203. (In Russ.) Молчанов Н.С. Гипотонические состояния. Л.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. 203 с.
2. Owens PE, O'Brien ET. Hypotension: a forgotten illness? Blood Press Monit. 1997;2(1):3-14.
3. Robertson D, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, et al. Chronic hypotension: in the shadow of hypertension. Am J Hypertens. 1992;5(6, Pt. 2):S200-5. doi:10.1093/ajh/5.6.200s.
4. Robbins JM, Korda H, Shapiro MF. Treatment for a nondisease: the case of low blood pressure. Soc Sci Med. 1982;16(1):27-33. doi:10.1016/0277-9536(82)90420-8.
5. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. Hypertension. 1998;32(2):255-9. doi:10.1161/01.hyp.32.2.255.
6. Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, et al. Mortality in 55 years and older population and its relation with ischemic heart disease, traditional risk factors and inflammation markers: the results of prospective cohort study. Russ J Cardiol. 2016;21(6):15-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты Проспективного когортного исследования. Российский кардиологический журнал. 2016;21(6):15-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
7. Leonteva IV. Lectures on childhood cardiology. Moscow: ID Medpraktika-M, 2005. p. 461-503. (In Russ.) Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. с. 461-503. ISBN: 5-98803-010-6.
8. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. Kardiologiia. 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология. 1997;9:49-54.
9. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
10. Zipf G, Chiappa M, Porter KS, et al. National Health and Nutrition Examination Survey: Plan and operations, 1999-2010: National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 2013;1(56):1-37.
11. Lapin VV. Arterial hypotension. In: Perepech NB, Ryabov SI, ed. Cardiology: a guide for physicians in 2 vol. SPb.: SpecLit, 2008; 1:442-60. (In Russ.) Лапин В.В. Артериальная гипотензия. В кн: Кардиология: руководство для врачей в 2 т. Под ред. Перепеча Н.Б., Рябова С.И. СПб.: СпецЛит, 2008;1:442-60. ISBN 978-5-299-00346-8.
12. Chefranov ZhYu. Idiopathic arterial hypotension: diagnosis, treatment. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya, 2008. p. 36. (In Russ.) Чефранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия: диагностика, лечение. М.: Академия Естествознания, 2008. с. 36. ISBN 978-5-91327-031-3.
13. Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? BMJ. 1989;298(6674):660-2. doi:10.1136/bmj.298.6674.660.
14. Bol'shev LN, Smirnov NV. Math Statistics Tables. M.: Nauka, 1983. p. 288-97. (In Russ.) Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983. с. 288-97.
15. Volynskij ZM, Isakov II, Yakovlev SI, et al. Characteristics of blood pressure in the inhabitants of Leningrad in the post-war period and blood pressure standards. Ter Arkh. 1954;26(3):3-9. (In Russ.) Волынский З.М., Исаков И.И., Яковлев С.И., и др. Характеристика артериального давления у жителей Ленинграда в послевоенное время и нормативы кровяного давления. Терапевтический архив. 1954;26(3):3-9.

Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость

Калинина А. М., Горный Б. Э., Кушунина Д. В., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России, Москва

Цель. Оценить прогностическую значимость интегральной оценки регионального потенциала профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по результатам диспансеризации.

Материал и методы. Проведен анализ данных стандартизованных коэффициентов смертности от болезней системы кровообращения (БСК) за 2016-2018 гг по данным статистических сборников Минздрава России и ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России. По результатам парного корреляционного анализа отобраны показатели, прямо или косвенно отражающие качество медицинской помощи по профилактике ССЗ в рамках диспансеризации. Из них для расчета интегрального индекса потенциала профилактики ССЗ (ИИПП_{ССЗ}) выделены индикаторы, достоверно связанные с уровнем смертности от БСК, с учетом чего выполнен расчет региональных ИИПП_{ССЗ}, величина которых была ранжирована от 1 (самое высокое качество) до 0 (самое низкое качество). Прогностическое значение интегрального индекса оценено по региональным стандартизованным коэффициентам смертности от БСК в последующие 3 года. Проведен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты. В работе представлены результаты анализа прогностической значимости интегральной оценки профилактики ССЗ в рамках диспансеризации с расчетом ИИПП_{ССЗ}. В регионах с низким индексом, характеризующихся более низкой ранней выявляемостью ССЗ и риска их развития и более низким охватом таких пациентов диспансерным наблюдением, достоверно выше смертность от ССЗ в последующие 3 года ($r=-0,72$, $p<0,001$; $r=-0,65$, $p<0,001$; $r=-0,62$, $p<0,001$). Интегральный индекс (ИИПП_{ССЗ}) показал

высокую информативность в отношении потенциала первичной и вторичной профилактики ССЗ первичного звена здравоохранения для каждого субъекта РФ. Интегральный индекс, в который включены 3 показателя результата диспансеризации и 2 ресурсных показателя, продемонстрировал высокую прогностическую значимость в кратко- и среднесрочной перспективе как индикатор комплексной оценки качества диспансеризации.

Заключение. Предложенный ИИПП_{ССЗ} включает доступные и информативные индикаторы, характеризующие диспансеризацию как профилактическую технологию, и может быть рекомендован для перспективной оценки эффективности профилактики ССЗ на региональном уровне.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, диспансеризация, диспансерное наблюдение, качество и полнота профилактики, первичное звено здравоохранения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/04-2020

Рецензия получена 14/04-2020

Принята к публикации 22/04-2020



Для цитирования: Калинина А. М., Горный Б. Э., Кушунина Д. В., Драпкина О. М. Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2547. doi:10.15829/1728-8800-2020-2547

Integrated assessment of the potential for cardiovascular prevention according to the screening results and its prognostic significance

Kalinina A. M., Gorniy B. E., Kushunina D. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia.

Aim. To evaluate the prognostic significance of the integrated assessment of the potential for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) in regions based on the results of screening programs.

Material and methods. We analyzed cardiovascular mortality for 2016-2018 according to the data of Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Based on the results of pair correlation analysis, indicators were selected that directly or indirectly reflect the quality of CVD

prevention as a part of screening. Of these, indicators reliably associated with the cardiovascular mortality rate were selected for calculating the integrated index for CVD prevention potential. Taking into account these data, regional integrated indices were calculated, the value of which was ranked from 1 (highest quality) to 0 (lowest quality). The prognostic significance of the integrated index was assessed by the regional standardized CVD mortality rates in the next 3 years. A Pearson correlation analysis was performed.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: AKalinina@gnicpm.ru

[Калинина А. М.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629, Горный Б. Э. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9589-0186, Кушунина Д. В. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-7762-4119, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Results. In regions with a low index, which characterized by lower early diagnosis rate of CVD and lower coverage of such patients with screening, significantly higher mortality from CVD in the next 3 years was observed ($r=-0,72$, $p<0,001$; $r=-0,65$, $p<0,001$; $r=-0,62$, $p<0,001$). The integrated index showed high informativeness regarding the potential of primary and secondary prevention of CVD in primary health care for each region of the Russian Federation. The integrated index, which includes 3 indicators of the screening results and 2 resource indicators, demonstrated high short- and medium-term prognostic significance as an indicator of screening quality.

Conclusion. The proposed integrated index includes accessible and informative indicators characterizing the screening program as a preventive technology, and can be recommended for the prospective assessment of the effectiveness of CVD prevention in regions.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, screening, screening follow-up, quality of prevention, primary health care.

Relationships and Activities: none.

Kalinina A. M.* ORCID: 0000-0003-2458-3629, Gorniy B. E. ORCID: 0000-0002-9589-0186, Kushunina D. V. ORCID: 0000-0001-7762-4119, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: AKalinina@gnicpm.ru

Received: 13/04-2020

Revision Received: 14/04-2020

Accepted: 22/04-2020

For citation: Kalinina A. M., Gorniy B. E., Kushunina D. V., Drapkina O. M. Integrated assessment of the potential for cardiovascular prevention according to the screening results and its prognostic significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2547. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2547

БСК — болезни системы кровообращения, ДН — диспансерное наблюдение, ИИПП_{ССЗ} — интегральный индекс потенциала профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, СК — стандартизованный коэффициент смертности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Введение

С внедрением в России масштабной диспансеризации происходит процесс переориентации деятельности первичного звена здравоохранения на профилактику хронических неинфекционных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых (ССЗ) [1]. Поэтому диспансеризация может рассматриваться как ключевая организационная профилактическая технология [2], включающая взаимосвязанные компоненты раннего выявления ССЗ и риска их развития, проведение профилактического консультирования, определение тактики дополнительных обследований для уточнения диагноза, установление диспансерного наблюдения (ДН) всех лиц с выявленными заболеваниями, особенно с впервые выявленными случаями [3].

Мониторинг результатов диспансеризации позволил выявить различия результативности отдельных компонентов профилактики ССЗ [4]. Было показано, что более низкая частота впервые выявленных ССЗ и установление в этих случаях ДН наблюдалось в субъектах РФ с более высокой смертностью от болезней системы кровообращения (БСК). Очевидно, это требует более детального изучения проблемы и оценки прогноза влияния качества диспансеризации на показатели общественного здоровья и выявления приоритетных направлений совершенствования мероприятий по профилактике ССЗ в каждом из регионов. Поскольку диспансеризация носит комплексный характер, оценивать ее результативность только по отдельным показателям недостаточно. Ранее было показано, что результаты диспансеризации могут расцениваться как индикаторы профилактической активности первичного звена здравоохранения, в т.ч. для интегральной оценки потенциала

профилактики ССЗ в рамках диспансеризации [3]. Однако до настоящего времени оценка по влиянию диспансеризации на показатели общественного здоровья, в частности на смертность от БСК, не проводилась. В то же время, накопленный многолетний опыт диспансеризации позволяет оценить прогностическое значение в отношении смертности населения не отдельных компонентов (мероприятий) диспансеризации, а комплекса индикаторов результативности диспансеризации, положенных в основу расчета интегральной оценки потенциала профилактики ССЗ в рамках диспансеризации.

Цель исследования — оценить прогностическую значимость интегральной оценки регионального потенциала профилактики ССЗ по результатам диспансеризации.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведен сравнительный анализ в динамике стандартизованных коэффициентов смертности (СК) от БСК в регионах РФ по данным ежегодных статистических сборников Минздрава России и ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России (cniiioz@mednet.ru), в котором для расчета СК был принят Европейский стандарт возрастной структуры. Показатели СК от БСК сравнивались с величиной региональных интегральных индексов потенциала профилактики ССЗ (ИИПП_{ССЗ}), в который по результатам парного корреляционного анализа вошли две группы индикаторов:

— индикаторы результата диспансеризации (в %): частота впервые выявленных в ходе диспансеризации случаев БСК, доля впервые выявленных случаев БСК, поставленных на ДН, частота случаев высокого и очень высокого риска ССЗ по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [5];

— индикаторы ресурсной обеспеченности первичного звена для реализации профилактических задач в рамках диспансеризации: охват врачей кабинетов медицинской профилактики и отделений медицинской профилактики обучением по вопросам профилактики (в %); коэффициент совместительства участковых врачей.

Следует подчеркнуть, что перечисленные выше индикаторы, выбранные для включения в интегральный индекс на основе парного корреляционного анализа, оказались согласованными с критериями качества медицинской помощи в амбулаторных условиях [6].

Показатели были линейно преобразованы, область значений определена как интегральная оценка профилактического потенциала в рамках диспансеризации от 0 (наименьшее качество) до 1 (наивысшее качество).

Расчет ИИПП_{ССЗ} выполнен в 2015г, были включены показатели по 80 субъектам РФ, по которым на тот период имелись полные данные по включенным индикаторам. Прогностическое значение ИИПП_{ССЗ} тех же регионов было оценено по величине в них СКС от БСК в последующие 3 года: 2016, 2017 и 2018гг.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью IBM SPSS Statistics 20. Рассчитан коэффициент корреляции по Пирсону. Критерием достоверности принят уровень значимости $p < 0,05$.

Для оценки силы корреляционной связи попарного анализа при отборе индикаторов использовалась матрица Чеддока по абсолютному значению r_{xy} : $<0,3$ — слабая сила корреляционной связи, $0,3-0,5$ — умеренная, $0,5-0,7$ — заметная, $0,7-0,9$ — высокая, $>0,9$ — весьма высокая.

Результаты и обсуждение

В основу проведенного анализа положена гипотеза о том, что результаты диспансеризации, являясь важной профилактической технологией, направленной на улучшение общественного здоровья, в частности снижения смертности от ССЗ. При этом величина ИИПП_{ССЗ}, характеризующая потенциал медицинской профилактики ССЗ, должна показать степень влияния диспансеризации как комплексной профилактической технологии на региональный показатель смертности от ССЗ.

Анализ показал, что, к сожалению, ни в одном регионе уровень потенциала медицинской профилактики ССЗ в первичном звене здравоохранения не приблизился к “1” — величина ИИПП_{ССЗ} колебалась от 0,201 до 0,653. Полученные результаты служат основанием для дальнейшего углубленного анализа выявленных региональных различий, что важно для принятия управленческих, прежде всего, организационных решений по исправлению ситуации. В представленном исследовании такие задачи не ставились, но уже по полученным результатам можно заключить, что во всех регионах без исключения качество диспансеризации, в частности, раннее выявление ССЗ и риска их развития, охват ДН этих пациентов должны стать ключевыми объектами внутреннего и внешнего контроля качества в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи. Более того, было показано,

что в регионах с высоким ИИПП_{ССЗ} по сравнению с регионами с низким индексом выше качество профилактики в рамках диспансеризации по частоте впервые выявленных случаев ССЗ и охвату пациентов ДН [3, 4].

В связи с тем, что этот индекс разработан в России впервые, и еще не изучали ни его применение в качестве показателя интегральной оценки медицинской профилактики ССЗ на региональном уровне, ни его прогностическое значение в отношении показателей смертности от разных нозологических форм ССЗ, авторы сочли неэтичным приводить в настоящей публикации величины индекса по конкретным регионам, а ограничиться обобщенным анализом корреляции между величиной индекса (ИИПП_{ССЗ}) и СКС от отдельных форм ССЗ в последующие 3 года. Безусловно, в дальнейшем необходим более детальный аудит качества диспансеризации и факторов, на него влияющих, на уровне каждого региона или медицинской организации.

Прогностическая значимость ИИПП_{ССЗ} в краткосрочной перспективе. Проведено сравнение величины СКС от БСК в 2016г с величиной ИИПП_{ССЗ} в регионах РФ. На рисунке 1 представлены стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) от БСК по регионам с трендом в зависимости от величины регионального ИИПП_{ССЗ}, корреляционная связь между которыми оказалась обратной и высокой ($r = -0,72$, $p < 0,001$).

В регионах с низким ИИПП_{ССЗ}, характеризующихся более низкой ранней выявляемостью ССЗ и риска их развития и более низким охватом таких пациентов диспансерным наблюдением в последующий год (краткосрочный прогноз), отмечается достоверно более высокая смертность от ССЗ. Следовательно, полученные результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что разработанный индекс, как показатель потенциала эффективной медицинской профилактики ССЗ в регионах, проводимой в рамках диспансеризации, обладает достаточно высокой прогностической силой в краткосрочной перспективе. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что интегральный характер индекса определялся не только включенными в расчетный индекс результатами диспансеризации, но и показателями ресурсной обеспеченности (кадровой и профессиональной подготовленностью врачей медицинской профилактики), что также следует принимать во внимание при оценке факторов, влияющих на эффективность медицинской профилактики в первичном звене здравоохранения. Такую оценку можно провести только при внутреннем аудите в каждом конкретном регионе, что не входило в задачи настоящего исследования, но является необходимым в дальнейшем.

Прогностическая значимость ИИПП_{ССЗ} в среднесрочной перспективе. Аналогичным методом про-

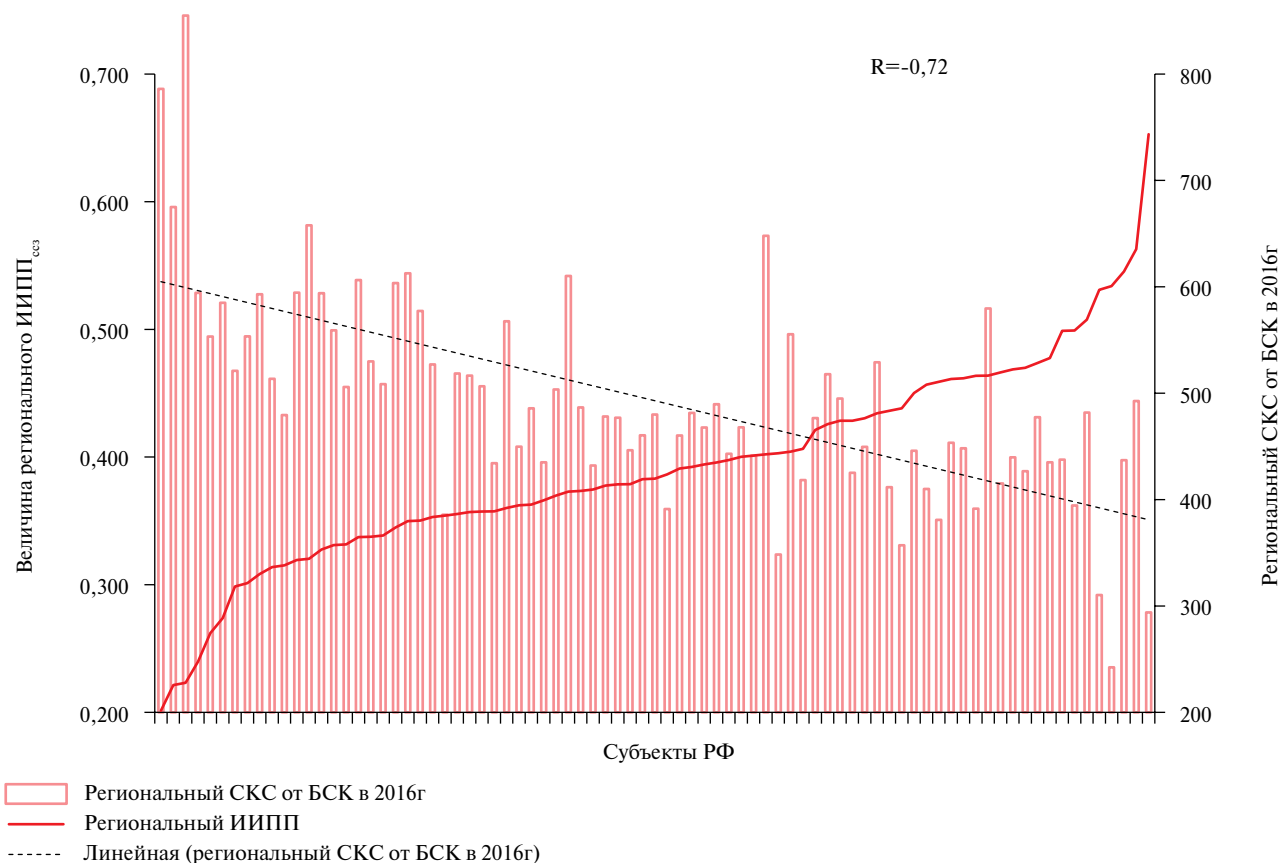


Рис. 1 Региональные СКС от БСК по регионам и величина регионального ИИПП_{ССЗ}.

ведено сравнение величины регионального СКС от БСК и ИИПП_{ССЗ} в среднесрочной перспективе — в 2017г и 2018г, которое показало, что в регионах с низким ИИПП_{ССЗ} и в среднесрочной перспективе сохраняется достоверно более высокая смертность от ССЗ, корреляционная связь также была обратной и высокой, как по данным 2017г ($r=-0,65$, $p<0,001$), так и 2018г ($r=-0,62$, $p<0,001$). Не выявлено достоверной связи индекса со смертностью от отдельных причин, но направление связи показывает, что в регионах с низким ИИПП_{ССЗ} и, соответственно, высокой смертностью от ССЗ, имеется тенденция к более высокой смертности населения от острых форм ССЗ (инфаркта миокарда и инсульта).

Тот факт, что величины коэффициента корреляции через 2-3 года обнаруживают тенденцию к уменьшению, хотя и сохраняют высокую силу и достоверность, обосновывает необходимость периодического обновления расчетов индекса с учетом текущих результатов. Показано, что из года в год региональные результаты диспансеризации по выявлению новых случаев ССЗ меняются незначительно, и сохраняют сходные межрегиональные различия и тенденции, а показатель охвата ДН пациентов с впервые выявленными ССЗ оказался более чувствителен к мерам повышения качества

диспансеризации и со временем меняется существенно.

Известно использование метода расчета интегральных показателей для оценки качества медицинской, в т.ч. профилактической помощи в отношении туберкулеза среди населения Урала [7]. Подобный метод был использован для межрегионального сравнения, ранжирования и характеристики эпидемиологической ситуации по этому заболеванию в регионах и выявления местных факторов для улучшения ситуации. В отношении хронических неинфекционных заболеваний подобных расчетов интегральных показателей оценки с включением результатов текущей диспансеризации ранее не проводилось.

Разработанный авторами интегральный индекс, в который включены 3 показателя результата диспансеризации и 2 ресурсных показателя, продемонстрировал высокую прогностическую значимость в кратко- и среднесрочной перспективе как индикатор комплексной оценки качества диспансеризации, являющейся важной профилактической технологией. ИИПП_{ССЗ} позволяет проводить межрегиональные сравнения и может использоваться в стратегическом планировании мер повышения качества профилактики ССЗ в первичном звене здравоохранения.

Интегральный индекс показал высокую информативность в отношении потенциала профилактики ССЗ первичного звена здравоохранения для каждого субъекта и может быть использован для выделения приоритетов клинико-организационных мер в первичном звене здравоохранения субъекта по совершенствованию профилактики ССЗ.

Заключение

Предложенный интегральный индекс (ИИПП_{ССЗ}) включает доступные и информативные индикаторы, характеризующие диспансеризацию как профи-

лактическую технологию, и может быть использован для перспективной оценки эффективности профилактики ССЗ на региональном уровне.

Показано, что более низкие величины этого интегрального индекса достоверно прогнозируют более высокую смертность от ССЗ и тенденцию к более высокой смертности от острых осложнений, причем эта связь сильнее в краткосрочной перспективе и несколько снижается через 2-3 года.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated 13/03/2019 number 124an "On approval of the medical examination of certain groups of adults". (In Russ.) Приказ Минздрава России от 13.03.2019 №124ан "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72130858/>
2. Boitsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. New clinical and organizational approaches to the prevention of cardiovascular diseases in the primary health care system. Journal of Therapeutic archives. 2013;8:8-13. (In Russ.) Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Новые клинико-организационные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи. Терапевтический архив. 2013;8:8-13.
3. Kalinina AM, Kushunina DV, Gornyi BE, et al. Potential for prevention of cardiovascular diseases based on the results of medical examinations of the adult population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):69-76. (In Russ.) Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. и др. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):69-76. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-69-76.
4. Kalinina AM, Kushunina DV, Gornyi BE. The tasks of improving the quality of medical examination of the adult population as an important tool to prevent cardiovascular diseases in primary health care. Preventive medicine. 2018;21(5):22-7. (In Russ.) Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Профилактическая медицина. 2018;21(5):22-7. doi:10.17116/profmed20182105122.
5. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
6. Order of the Ministry of health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203n "On approval of criteria for evaluating the quality of medical care". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>
7. Podgaeva VA, Golubev DN, Chernyaev IA, Shulev PL. Complex integrated assessment of the organization and effectiveness of tuberculosis prevention among the population of the Ural region. Perm medical J. 2011;1(28):117-25. (In Russ.) Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Черняев И.А., Шулев П.Л. Комплексная интегральная оценка организации и эффективности профилактики туберкулеза среди населения уральского региона. Пермский медицинский журнал. 2011;1(28):117-25.

Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России

Шальнова С. А., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлены размышления о роли эпидемиологических исследований в развитии профилактических программ на примере исследования ЭССЕ-РФ. Иными словами, эссе об ЭССЕ. Обсуждаются наиболее интересные результаты исследования, которые были, подчас, неожиданными для участников. Среди них увеличение распространенности артериальной гипертензии и увеличение частоты ожирения, снижение распространенности курения и чрезвычайно высокий сердечно-сосудистый риск. В заключении отмечается, что полученные результаты действительно дают возможность оценить здоровье населения, определить приоритеты, которые лежат в основе той самой адресной профилактики, реализация которой приводит к наибольшему успеху. Таким образом, подтверждается высказывание Галена, которым начинается данная работа: “Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит”, имея в виду здоровье населения региона, округа или страны.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, ЭССЕ-РФ, основные результаты, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят руководство Федеральных центров ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (сейчас НМИЦ ТПМ) Минздрава России, ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” (сейчас НМИЦ кардиологии) Минздрава России и ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России (сейчас НМИЦ имени В.А. Алмазова) Минздрава России (г. Санкт-Петербург) за поддержку и помощь на всех этапах работы.

Искренняя благодарность экспертам, которые принимали участие в подготовке протокола: Баланова Ю. А., Балахонova Т. В., Деев А. Д., Добровольский А. Б., Евстифеева С. Е., Жернакова Ю. В., Имаева А. Э., Капустина А. В., Конради А. О., Концевая А. В., Мамедов М. Н., Масенко В. П., Метельская В. А., Муромцева Г. А., Панченко Е. П., Пустеленин А. В., Рогоза А. Н., Ротарь О. П., Ткачева О. Н. Большое спасибо сотрудникам биохимических лабораторий из сотрудничающих центров, которые выполнили огромный объем анализов.

Особая благодарность координаторам исследований в регионах и их командам: Романчук С. В. и Белова О. А. (Иваново), Шабунova А. А. (Вологда), Ротарь О. П. (С-Петербург), Артамонова Г. В. (Кемерово), Кулакова Н. В. (Владивосток), Гринштейн Ю. И. (Красноярск), Недогода С. В. (Волгоград), Ефанов А. Ю. (Тюмень), Трубачева И. А. (Томск), Дупляков Д. В. (Самара), Либис Р. А. (Оренбург), Фурменко Г. И. и Черных Т. А. (Воронеж), Астахова З. Т. (РСО Алания), Викторова И. А. (Омск), Прищепа Н. И. (Карелия), Редько А. В. (Краснодар), Якушин С. С. (Рязань), без которых было бы невозможно провести исследование.

Поступила 30/04-2020

Рецензия получена 07/05-2020

Принята к публикации 28/05-2020



Для цитирования: Шальнова С. А., Драпкина О. М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602

Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia

Shalnova S. A., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article discusses the role of epidemiological studies in the development of preventive programs through the example of the ESSE-RF study. The most interesting and sometimes unexpected research results are discussed. There is an increase in the prevalence of hypertension and obesity, a decrease in the prevalence of smoking, and an extremely high cardiovascular risk. In conclusion, it is noted that the results do provide an opportunity to assess the population health and the priorities of targeted prevention, which is the most effective. Thus, Galen's statement is confirmed: “Qui bene diagnosticit — bene curat”.

Key words: epidemiological study, ESSE-RF, main results, prevention.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the leadership of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, the National Medical Research Center of Cardiology and the Almazov National Medical Research Center for support and assistance at all stages of study.

The authors sincerely grateful to the experts who participated in the preparation of research protocol: Balanova Yu. A., Balakhonova T. V., Deev A. D., Dobrovolsky A. B., Evstifeeva S. E., Zhernakova Yu. V., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Konradi A. O., Kontsevaya A. V., Mamedov M. N., Masenko V. P., Metelskaya V. A., Muromtseva G. A., Panchenko E. P., Pustelennin A. V., Rogozha A. N., Rotar O. P., Tkacheva O. N. Many thanks

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А.* — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

to the staff of biochemical laboratories who performed a huge number of tests.

Special thanks to the regional study coordinators and their teams: Romanchuk S. V. and Belova O. A. (Ivanovo), Shabunova A. A. (Vologda), Rotar O. P. (St. Petersburg), Artamonova G. V. (Kemerovo), Kulakova N. V. (Vladivostok), Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk), Nedogoda S. V. (Volgograd), Efanov A. Yu. (Tyumen), Trubacheva I. A. (Tomsk), Duplyakov D. V. (Samara), Libis R. A. (Orenburg), Furmenko G. I. and Chernykh T. A. (Voronezh), Astakhova Z. T. (North Ossetia — Alania), Viktorova I. A. (Omsk), Prishchepa N. I. (Karelia), Redko A. V. (Krasnodar), Yakushin S. S. (Ryazan).

Shalnova S. A. * ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 30/04-2020

Revision Received: 07/05-2020

Accepted: 28/05-2020

For citation: Shalnova S. A., Drapkina O. M. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2602. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2602

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГНИЦПМ — Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, который в настоящее время называется Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ), ИМТ — индекс массы тела, МАГ — мониторинг АГ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, RLMS — Russian Longitudinal Monitoring Survey, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

“Que bene diagnoscit — bene curat”.

Galenus

“Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит”.

Смысл этого выражения здесь состоит в том, что эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний и, в частности, эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является медицинской наукой, которая, образно говоря, выявляет симптомы болезни, ставит диагноз и рекомендует лечение не одному больному, а группе больных, популяции или даже населению целой страны. Именно эпидемиология поможет нам ответить на один из основных вопросов, который требует решения — “Почему в России смертность, особенно, от ССЗ, одна из самых высоких среди развитых стран Европы и Америки?” Долгое время, начиная с 1960г, смертность от ССЗ увеличивалась, являясь оперативным отражением социальных изменений, происходящих в стране (рисунок 1). Так, в 1985г отмечено снижение смертности в ответ на меры по усилению борьбы с пьянством и алкоголизмом, а наибольший подъем наблюдался в период распада СССР и финансового кризиса 1998г. Многие исследователи, в т.ч. и зарубежные, пытались найти ответ на этот вопрос, связывая высокую смертность с чрезмерным потреблением алкоголя, экономическими и психосоциальными факторами, и каждый из них, был по-своему прав. Но определенного и однозначного ответа нет до сих пор.

Нельзя сказать, что в СССР, а потом в Российской Федерации (РФ) не проводились популяционные исследования. Они проводились, и были весьма успешны. Стоит упомянуть исследование Российских липидных клиник, выполненное в рамках Советско-Американского сотрудничества по проблеме № 1 “Патогенез Атеросклероза” под руководством Е. И. Чазова в Москве и А. Н. Климова в Ленинграде, которое стало хорошей школой для многих исследователей. В те годы была отработана методология популяционных исследований, вне-

дрены современные технологии определения липидов и обработки данных, получена мощная информационная поддержка. Это привело к бурному развитию эпидемиологии ССЗ в нашей стране. В середине 1990-х гг, благодаря усилиям сотрудников НИИ социологии РАН, ГНИЦПМ (“Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, сейчас это НМИЦ ТПМ Минздрава России) и Госкомстата при поддержке Правительства РФ, Всемирного Банка и популяционного центра в Северной Каролине (США) стартовало исследование RLMS (Russian Longitudinal Monitoring Survey), которое продолжается до настоящего времени уже под эгидой Российской Высшей Школы Экономики как “Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ” [1, 2]. Тогда впервые на представительной выборке населения РФ были получены данные о распространенности некоторых факторов риска ССЗ, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) (~40%) и эффективности ее лечения (~15%) [3]. Результаты были использованы для обоснования целевой федеральной программы “Артериальная гипертензия. Профилактика и лечение”, в рамках которой был проведен эпидемиологический мониторинг АГ (МАГ) и были получены цифры распространенности АГ, близкие к ранее представленным [4].

В современной истории исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) играет ту же роль, что и исследование липидных клиник, выполненное в рамках сотрудничества. Оно было инициировано в 2012г Минздравом России. Координаторами стали три центра: ФГБУ “ГНИЦПМ” (сейчас “НМИЦ ТПМ”) Минздрава России, ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” (сейчас “НМИЦ кардиологии”) Минздрава России и ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский

центр имени В.А. Алмазова” (сейчас “НМИЦ имени В.А. Алмазова”) Минздрава России в Санкт-Петербурге [5]. В первом этапе принимали участие 13 центров, которые использовали единый протокол проведения исследования, биохимические показатели крови определяли в Федеральных центрах с использованием единого оборудования и набора реактивов. Следует отметить, что поскольку все исследования в ГНИЦПМ выполнялись по единому протоколу, с использованием единого принципа формирования случайной выборки, теперь есть возможность осуществлять сравнительный анализ факторов риска в различные временные периоды. Дальнейшее расширение географии ЭССЕ проводилось уже только под эгидой ГНИЦПМ: было выполнено исследование ЭССЕ-РФ-2, включавшее представительные выборки из населения четырех регионов. Таким образом, сейчас под зонтиком ЭССЕ находится 17 центров РФ, в составе которых обследовано >26 тыс. мужчин и женщин в возрасте 20-64 лет. В настоящее время планируется исследование ЭССЕ-3.

Хотелось бы остановиться на наиболее интересных, иногда неоднозначных и порой даже неожиданных результатах, среди которых первое место занимает факт увеличения распространенности АГ до 43% (рисунок 2) [6]. Более того в 2017г в рамках ЭССЕ-РФ (2) были получены схожие результаты, и частота АГ составила 44,2% [7].

Учитывая, что за последние 15 лет распространенность АГ существенно не менялась и колебалась вокруг 40%, резкий скачек распространенности привлек пристальное внимание исследователей. Анализ гендерных особенностей показал, что распространенность гипертонии выросла за счет мужчин (рисунок 3). АГ, долгие годы преобладающая среди женщин в исследуемой популяции, уступила свое место мужчинам, что, впрочем, вполне сопоставимо с результатами исследований, проведенных в других странах. В экономически развитых странах с высоким доходом на душу населения, таких как США, Канада, Великобритания, распространенность АГ существенно ниже, чем в РФ, но тоже чаще преобладает среди мужчин [8, 9]. К сожалению, при довольно высокой частоте приема антигипертензивных препаратов (40% и 60% у мужчин и женщин, соответственно), контролирует свое давление весьма незначительная группа больных АГ: 14% мужчин и 31% женщин [6, 7]. И эта гендерная разница в контроле артериального давления (АД), может служить объяснением увеличения числа осложнений при АГ у мужчин и их большей смертности в трудоспособном возрасте.

Второй показатель, который заслуживает отдельного внимания, — рост ожирения, в т.ч. абдоминального. Феномен увеличения ожирения в мире известен уже >10 лет [10, 11]. Однако до последнего

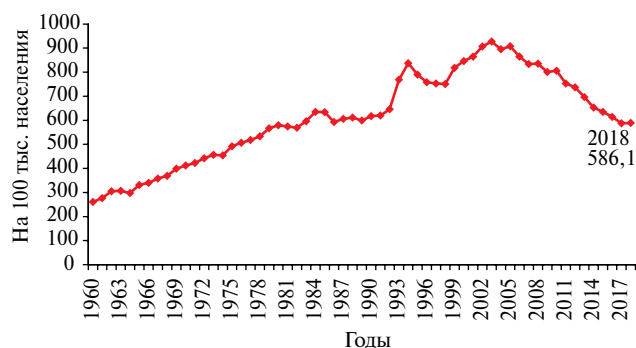


Рис. 1 Динамика смертности от ССЗ в России, начиная с 1960г [1].

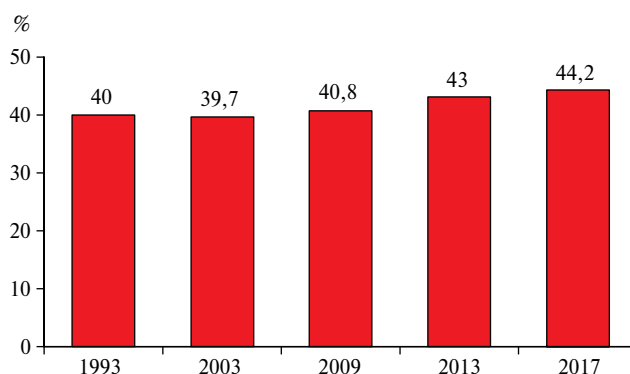


Рис. 2 Динамика АГ в России по данным эпидемиологических исследований [3, 4, 6, 7].

Примечание: 1993 — RLMS, национальная выборка; 2003, 2009 — МАГ, 2013 — ЭССЕ-РФ; 2017 — ЭССЕ.

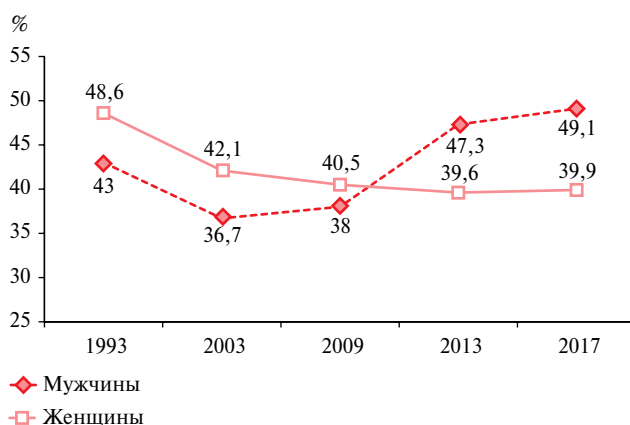


Рис. 3 Динамика АГ у мужчин и женщин [3, 4, 6, 7].

Примечание: 1993 — RLMS, национальная выборка; 2003, 2009 — МАГ, 2013 — ЭССЕ-РФ; 2017 — ЭССЕ.

времени в РФ не было информации о существенном росте показателей избыточной массы тела и ожирения. Согласно данным, полученным в ЭССЕ-РФ в 2013г, почти треть мужчин и женщин имели ожирение, что в 2,5 раза выше у мужчин и на 20% выше у женщин, по сравнению с 2003г (таблица 1). Такой же подъем отмечен и для абдоминального ожирения у женщин, почти до 40% [12-14].

Таблица 1

Динамика ожирения в РФ

Годы проведения исследований*	ИМТ ≥ 30 кг/м ²		Окружность талии $\geq 102/88$ см	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1993	10,8	26,4	-	-
2003	11,4	23,7	10,1	38,9
2013	26,9	30,8	24,2	38,2
2017	27,9	31,8	24,5	39,2

Примечание: * — 1993 — RLMS, 2003 — МАГ, 2013 — ЭССЕ-РФ (1), 2017 — ЭССЕ-РФ (2) [12-14].

Таблица 2

Наличие АГ в зависимости от уровня ИМТ

Квintили	1993 год		2003 год		2013 год	
ИМТ	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Мужчины						
II	1,63; 1,40-1,90	0,000	1,71; 1,57-1,85	158,8	1,78; 1,58-2,01	0,000
III	2,73; 2,11-2,53	0,000	3,88; 3,39-4,44	388,4	3,93; 3,40-4,56	0,000
IV	5,71; 2,92-11,2	0,0001	8,16; 3,93-11,23	165,9	4,22; 3,32-5,37	0,000
V	9,92; 2,13-46,18	0,0001	12,07; 5,20-28,0	33,6	5,55; 3,53-8,74	0,000
Женщины						
II	1,61; 1,37-1,90	0,000	2,00; 1,84-2,16	0,000	1,94; 1,75-2,16	0,000
III	3,36; 2,77-4,08	0,000	4,14; 3,77-4,59	0,000	3,41; 3,04-3,84	0,000
IV	4,86; 3,64-6,50	0,000	7,76; 6,58-9,14	0,000	5,24; 4,45-6,16	0,000
V	7,41; 4,57-12,00	0,000	18,28; 12,85-26,02	0,000	7,68; 6,16-9,61	0,000

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

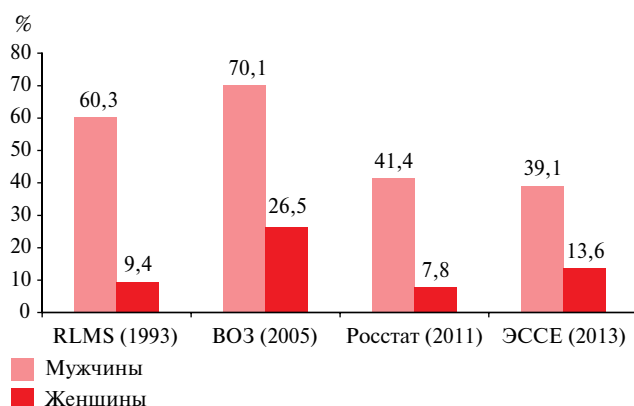


Рис. 4 Динамика курения [17].

Известно, что АД тесно связано с величиной индекса массы тела (ИМТ) [15]. Были проанализированы ассоциации между АГ и уровнями ИМТ в динамике. Оказалось, что частота АГ возрастает с увеличением ИМТ, и эта зависимость отмечена в каждом исследовании (таблица 2) [12]. Даже при коррекции на возраст, образование, статус курения, потребление алкоголя и повышенную частоту сердечных сокращений, АГ увеличивается с ростом частоты ожирения среди мужчин — от 5,5 до 12 раз, среди женщин — от 4,5 до 18 раз. Представленные результаты определенно поддерживают гипотезу, что избыточная масса тела может служить причиной развития АГ, вероятно, запуская каскад метаболических заболеваний и ССЗ, включая АГ [16].

Важное значение для здоровья населения имеет курение (рисунок 4). РФ до последнего времени относилась к странам с высоким распространением этой вредной привычки, в основном у мужчин. Курение является одной из причин высокой смертности в стране. В середине 1990-х годов курили 2/3 взрослого мужского населения страны. Тем неожиданнее было выявление факта снижения распространенности курения в мужской когорте обследованных. Этот показатель у мужчин за 20 лет снизился до 39%. Однако среди женщин наблюдается лишь тенденция, не подтвержденная в крупных исследованиях [17].

В исследовании были получены результаты, позволяющие подробно оценить здоровье каждого пациента, и здоровье населения. Каждый регион имеет свой профиль факторов риска, присущий только ему. Самый простой способ поставить кардиологический “диагноз” региону — определить суммарный риск по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [18]. Средний сердечно-сосудистый риск (ССР) во всей выборке составил 2,6%; 5,2% для мужчин и 1,5% для женщин. Основная часть населения имеет низкий и умеренный ССР. Тем не менее, высокий и очень высокий ($\geq 5\%$) ССР имеет каждый четвертый участник, в т.ч. мужчины — 40,5% и женщины — 7,4%, следовательно, отмечается заметное гендерное различие: женщины имеют риск в ~6 раз ниже, по сравнению с мужчинами. Оказалось, что в регионах ЭССЕ-РФ высо-

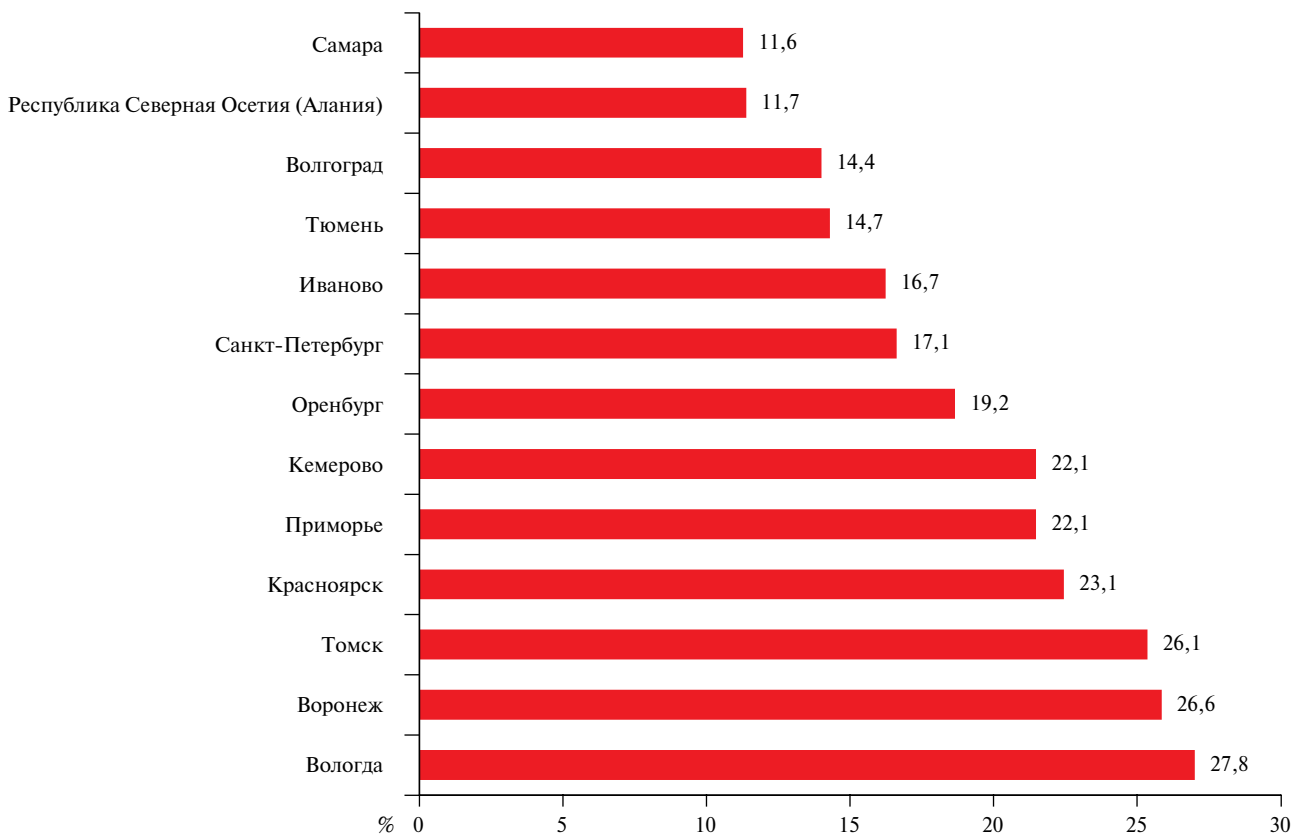


Рис. 5 Распределение регионов по частоте высокого и очень высокого риска SCORE.

кий и очень высокий риск SCORE ($\geq 5\%$) имеют от 10% до 30% населения. Это очень тревожный факт, поскольку анализ проведен на группе лиц без ССЗ и сахарного диабета в возрасте 35–64 лет.

На рисунке 5 представлены регионы, ранжированные по уровню высокого и очень высокого ССР. В Вологде, Воронеже и Томске более четверти населения имеет высокий и очень высокий ССР. В Красноярске, Кемерово и Приморье — от 20% до 25%. Наиболее низкими уровнями (10–15%) характеризуется население Волгограда, Самары, Тюмени, Республики Северная Осетия — Алания. Отчетливо видно, как растет суммарный риск фатальных сердечно-сосудистых событий от региона к региону от 11,6% в Самаре до 27,8% — в Вологде. Проанализировали компоненты шкалы суммарного риска, и оказалось, что жители 6 регионов с самой большой долей населения, находящегося за пределами высокого риска, действительно отличаются более высоким АД, относительно высоким уровнем общего холестерина и большей распространенностью курения. Кроме того, имеются другие независимые факторы и маркеры, которые могут влиять на смертность и которые не входят в калькулятор риска SCORE. Это, в частности, социальные показатели, состояние экологии в регионе и другие факторы.

Наконец, еще один важный аспект, который сопровождает представленное многоцентровое исследование — атмосфера содружества и взаимопомощи. ЭССЕ объединило специалистов разных медицинских профессий, и это способствовало возникновению новых профессиональных и дружеских связей, которые очень обогатили нашу жизнь. Образовательные семинары, тренинги, теория и практика эпидемиологических исследований, все это атрибуты организации исследования. Особенно важно, что в регионах координировали исследование ученые и специалисты, которые посвятили свою жизнь клинической медицине.

В исследовании впервые были получены характеристики поведенческих факторов риска, а также стресса и депрессии, однако эти и другие показатели не были включены в данную работу, поскольку невозможно в одной публикации изложить все найденные факты.

Большое число совместных публикаций привело к повышению наукометрических показателей и рейтинга участников, что тоже следует считать положительным результатом исследования ЭССЕ-РФ. Опубликовано ~100 статей по теме исследования, и это не предел, изучена и описана лишь малая часть полученных материалов.

Итак, чему научило нас исследование ЭССЕ-РФ? Во-первых, результаты исследования укрепили уверенность в том, что эпидемиология неинфекционных заболеваний нужна и важна, возможно, как никогда раньше; во-вторых, были обнаружены неожиданные факты; в-третьих, исследователи обрели новых друзей и коллег.

Завершая краткий обзор наиболее интересных, на наш взгляд, фактов, полученных в ЭССЕ-РФ, и еще раз бросив взгляд на наследие исследования, следует отметить, что полученные результаты действительно дают возможность оценить здоровье населения, определить приоритеты, которые лежат в основе той самой адресной профилактики, реализация которой приводит к наибольшему успеху. Следующая задача — внедрить результаты исследований в реальную профилактическую практику. И надеемся, государственные приоритеты будут на стороне участников исследования.

Благодарности. Авторы благодарят руководство Федеральных центров ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (сейчас НМИЦ ТПМ) Минздрава России, ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” (сейчас НМИЦ кардиологии) Минздрава России и ФГБУ “Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России (сейчас НМИЦ имени В.А. Алмазова) Минздрава России (г. Санкт-

Петербург) за поддержку и помощь на всех этапах работы.

Искренняя благодарность экспертам, которые принимали участие в подготовке протокола: Баланова Ю.А., Балахонова Т.В., Деев А.Д., Добровольский А.Б., Евстифеева С.Е., Жернакова Ю.В., Имаева А.Э., Капустина А.В., Конради А.О., Концевая А.В., Мамедов М.Н., Масенко В.П., Метельская В.А., Муромцева Г.А., Панченко Е.П., Пустеленин А.В., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Ткачева О.Н. Большое спасибо сотрудникам биохимических лабораторий из сотрудничающих центров, которые выполнили огромный объем анализов.

Особая благодарность координаторам исследований в регионах и их командам: Романчук С.В., и Белова О.А. (Иваново), Шабунцова А.А. (Вологда), Ротарь О.П. (С-Петербург), Артамонова Г.В. (Кемерово), Кулакова Н.В. (Владивосток), Гринштейн Ю.И. (Красноярск), Недогада С.В. (Волгоград), Ефанов А.Ю. (Тюмень), Трубачева И.А. (Томск), Дупляков Д.В. (Самара), Либис Р.А. (Оренбург), Фурменко Г.И. и Черных Т.А. (Воронеж), Астахова З.Т. (РСО Алания), Викторова И.А. (Омск), Прищепа Н.И. (Карелия), Редько А.В. (Краснодар), Якушин С.С. (Рязань), без которых было бы невозможно провести исследование.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. 2018 Demographic and Health Indicators of the Russian Federation. Statistical Digest. Moscow 2019, 253 p. (In Russ.) Медико-демографические показатели Российской Федерации 2018 г. Статистический сборник. Москва 2019, 253 с.
2. Russian Longitudinal Monitoring Survey — HSE. (In Russ.) Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ. <http://www.hse.ru/org/hse/rfms>.
3. Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV, et al. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. Disease prevention and health promotion. 2001;2:3-7. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001;2:3-7.
4. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):9-13. (In Russ.) Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9-13. doi:10.15829/1728-8800-2011-1-9-13.
5. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive medicine. 2013;6:25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16:25-34.
6. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence of arterial hypertension, treatment and its effectiveness in Russian Federation (The data of observational study ESSE-RF 2) The Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;14(5):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;14(5):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
8. Salem H, Hasan DM, Eameash A, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a pooled meta-analysis of 1670 studies in 71 countries with 29.5 million participants. JACC. 2018;71(11): Supplement. doi:10.1016/S0735-1097(18)32360-X.

9. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16:223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
11. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):103-113. doi:10.1016/j.pcad.2018.06.004.
12. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty-year trends in obesity and arterial hypertension and their associations in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
13. Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity in the constituent entities of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status, results of an epidemiological study ESSE-RF. *Therapeutic archive.* 2018;90(10):14-22. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):14-22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22.
14. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in the Russian population — prevalence and associations with risk factors for chronic noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
15. Timpson NJ, Harbord R, Smith GD, et al. Does Greater Adiposity Increase Blood Pressure and Hypertension Risk? Mendelian Randomization Using the FTO/MC4R Genotype. *Hypertension.* 2009;54:84-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130005.
16. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17271-6.
17. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Profilakticheskaya Medicina.* 2015;18(6):47-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина.* 2015;18(6):47-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
18. Studziński K, Tomasik T, Krzysztoń J, et al. Effect of using cardiovascular risk scoring in routine risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):11. doi:10.1186/s12872-018-0990-2.

Клинический случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии после нефрэктомии у пациента с опухолью почки

Котова Д. П.^{1,2}, Котов С. В.^{1,2}, Шеменкова В. С.^{1,2}, Краснов В. Г.¹

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗ г. Москвы, Москва; ²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Стресс-индуцированная кардиомиопатия такоцубо (КМТ) является редким заболеванием, и характеризуется транзиторной дисфункцией левого желудочка в ответ на триггерный фактор (стресс или тяжелое соматическое заболевание с проведением оперативного вмешательства), проявляющимся симптомами острого коронарного синдрома, но без значимого поражения коронарных артерий. В популяции заболевание чаще всего встречается у женщин в постменопаузальном периоде. С каждым годом в литературе появляется все больше описаний случаев развития КМТ, преимущественно после тяжелой стрессовой ситуации. В представленной статье описан клинический пример развития КМТ после перенесенного оперативного вмешательства (нефрэктомии) у пациента с коморбидной патологией.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, нефрэктомия, кардиальные послеоперационные осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/11-2019

Рецензия получена 18/11-2019

Принята к публикации 20/11-2019



Для цитирования: Котова Д. П., Котов С. В., Шеменкова В. С., Краснов В. Г. Клинический случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии после нефрэктомии у пациента с опухолью почки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2401. doi:10.15829/1728-8800-2020-2401

Stress-induced cardiomyopathy after nephrectomy in a patient with a kidney cancer: a case report

Kotova D. P.^{1,2}, Kotov S. V.^{1,2}, Shemenkova V. S.^{1,2}, Krasnov V. G.¹

¹Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy is a rare disease, which characterized by transient left ventricle dysfunction in response to a trigger factor (stress or severe somatic disease with surgical intervention) and is manifested by symptoms of acute coronary syndrome, but without significant coronary artery damage. In the population, the disease most often observes in postmenopausal women. Every year, more and more cases of takotsubo cardiomyopathy described in the literature, mainly after a severe stress. The presented article describes a case report of takotsubo cardiomyopathy after nephrectomy in a patient with comorbidity.

Key words: takotsubo cardiomyopathy, stress-induced cardiomyopathy, nephrectomy, postoperative cardiac complications.

Kotova D. P. ORCID: 0000-0003-1071-0877, Kotov S. V. ORCID: 0000-0003-3764-6131, Shemenkova V. S.* ORCID: 0000-0001-6938-9665, Krasnov V. G. ORCID: 0000-0002-3639-1520.

*Corresponding author: vshemenkova@mail.ru

Received: 04/11-2019

Revision Received: 18/11-2019

Accepted: 20/11-2019

For citation: Kotova D. P., Kotov S. V., Shemenkova V. S., Krasnov V. G. Stress-induced cardiomyopathy after nephrectomy in a patient with a kidney cancer: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2401. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2401

Relationships and Activities: none.

АД — артериальное давление, КМП — кардиомиопатия, КМТ — кардиомиопатия такоцубо, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Стресс-индуцированная кардиомиопатия (КМП), или КМП такоцубо (КМТ) — это преходящая систолическая дисфункция миокарда левого желудочка

с явлениями ишемии, клинически протекающей в виде острого коронарного синдрома, однако без объективных признаков стеноза коронарного русла. Наиболее частой причиной развития КМТ является

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vshemenkova@mail.ru

Тел.: +7 (915) 319-55-35

[Котова Д. П. — ¹к.м.н., зав. терапевтическим отделением, ²доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0003-1071-0877, Котов С. В. — ¹д.м.н., профессор, руководитель университетской клиники урологии ²зав. кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3764-6131, Шеменкова В. С.* — ¹врач-терапевт, ²аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0001-6938-9665, Краснов В. Г. — к.м.н., зав. анестезиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-3639-1520].

стрессовой фактор, возникающие лабораторно-инструментальные изменения, как правило, обратимы [1]. Согласно литературным обзорам, заболевание является редким, его распространенность составляет от 0,02% до 2% пациентов, госпитализированных в стационар с направительным диагнозом острого коронарного синдрома [2]. Данные об эпидемиологии КМТ в РФ отсутствуют. В 85-90% случаев — это женщины в постменопаузальном периоде в возрасте от 65 до 70 лет [3]. В литературе представлено небольшое количество описаний развития КМТ у пациентов после перенесенного оперативного вмешательства [4-5]. Тем не менее, в работе [5] было отмечено развитие КМТ в послеоперационном периоде — в 58,8% случаев, интраоперационно — в 41,2% случаев; в 65,7% выявлена связь с проведением оперативного вмешательства под эндотрахеальным наркозом. Наиболее частыми клиническими проявлениями были изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (сегмента ST и/или зубца Т) — 83,3%, явления гипотонии и кардиогенного шока — 62,7%, одышка и боль в грудной клетке — до 77,3%, развитие аритмии — 52,9%. В настоящей статье представлен клинический случай развития КМТ у пациента в раннем послеоперационном периоде, перенесшим нефрэктомиию по поводу опухоли почки.

Описание клинического случая

Пациент Х., 70 лет, обратился к урологу в консультативно-диагностический центр ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова по поводу объемного образования, располагающегося в воротах почки, размерами 5,7х5,9 см, выявленного амбулаторно по данным ультразвукового исследования. Принято решение о проведении оперативного вмешательства с целью удаления данного образования и гистологической верификации. С учетом имеющейся анемии (уровень гемоглобина — 70 г/л) пациент направлен на консультацию к терапевту стационара для оценки тяжести сопутствующей патологии и необходимости медикаментозной коррекции, госпитализирован в терапевтическое отделение ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова для проведения предоперационной подготовки.

Из анамнеза известно, что имеет длительный стаж курения (~50 лет по 0,5-1 пачки в день), установлен диагноз хронической обструктивной болезни легких, однако постоянной ингаляционной терапии не получает. Периодически беспокоят приступы одышки при умеренной физической нагрузке, которые проходят самостоятельно в покое или при использовании сальбутамола. Также отмечает подъемы артериального давления (АД), максимально до 200/100 мм рт.ст., нормально чувствует себя при цифрах АД 140/80 мм рт.ст., постоянно принимает эналаприл 10 мг утром, самоконтроль АД не проводит.

При осмотре на момент поступления в стационар обращает на себя внимание повышение АД до 160/90 мм рт.ст., при аускультации легких — сухие рассеянные хрипы над всей поверхностью. По данным лабораторно-инструментальных методов исследования выявлены признаки железодефицитной анемии (гемоглобин — 70 г/л, железо — 3,5 мкмоль/л), необратимой бронхиальной обструкции со значением объема форсированного выдоха за первую сек — 30%, по данным мультиспиральной компьютерной томографии легких — эмфизема легких, множественные бронхоэктазы. В отделении выполнена коррекция антигипертензивной терапии (эналаприл 10 мг 2 раза/сут., индапамид 1,5 мг/сут.) — с достижением целевых значений АД, начата ингаляционная терапия через небулайзер с учетом имеющейся бронхобструкции (пульмикорт 500 мг 2 раза/сут., беродуал 2 мл 2 раза/сут.) — прирост значения объема форсированного выдоха за первую сек до 54%. Также проводилась коррекция анемии — парентеральное восполнение дефицита железа и препараты эритропоэтина — с умеренным положительным эффектом (повышение уровня гемоглобина до 90 г/л). С целью оценки возможных кардиальных событий выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) — без особенностей, фракция выброса (ФВ) — 54%, проба с физической нагрузкой не проводилась в связи с отсутствием жалоб кардиального характера и с учетом явлений анемии. Пациент выписан из стационара с рекомендациями продолжить прием антигипертензивной, ингаляционной терапии и препаратов железа совместно с эритропоэтином.

Через 2 нед. больной в плановом порядке госпитализирован в урологическое отделение ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова для проведения оперативного вмешательства в объеме правосторонней нефрэктомии лапароскопическим доступом. Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 300 мл, пациент в дальнейшем доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии на продленной искусственной вентиляции легких. В 1-е сут. после операции зафиксирован эпизод гипотонии до 80/50 мм рт.ст. с явлениями брадикардии до 40 уд./мин, пациент переведен на катехоламиновую поддержку. В экстренном порядке повторно выполнена ЭхоКГ, где отмечено снижение ФВ до 40% и появление диффузной гипокинезии (рисунок 1); при двукратном определении уровня тропонина — повышение до 0,21 мкг/л; при анализе серии ЭКГ в динамике — глубокие отрицательные зубцы Т в грудных отведениях (рисунок 2). С учетом появления этих изменений было принято решение о проведении коронароангиографии для исключения возможного коронарного тромбоза и проведения стентирования. Однако при анализе коронарограмм признаков гемодинамически значи-

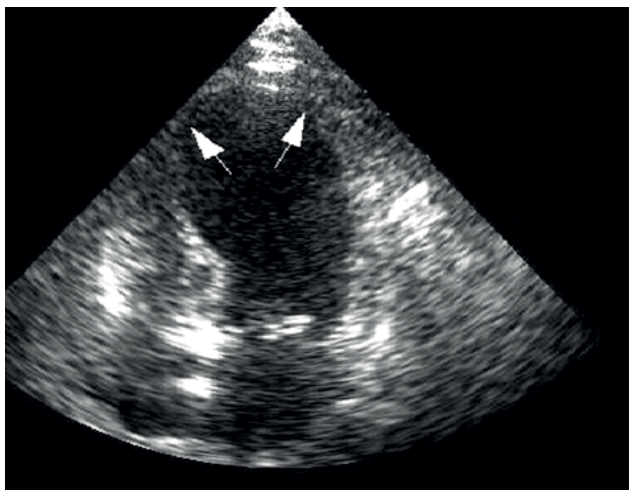


Рис. 1 ЭхоКГ пациента в раннем послеоперационном периоде.

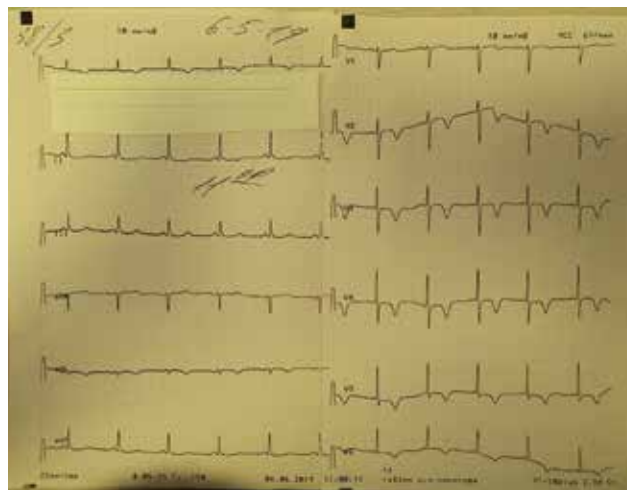


Рис. 2 ЭКГ пациента в раннем послеоперационном периоде.

мого стеноза не выявлено, в связи с чем клиническая картина расценена, как развитие стресс-индуцированной КМП (выполнена — ангиография для исключения тромбоэмболии легочной артерии). Уровень гемоглобина в послеоперационном периоде составил 85 г/л. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациент ежедневно находился под наблюдением терапевта. Проводилась коррекция анемии, на 3-и сут. после операции пациент был экстубирован, гемодинамически стабилен (вазопрессорная поддержка отменена). С этого момента возобновлена ингаляционная терапия пульмикортом и беродуалом, назначены небольшие дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — эналаприл 5 мг 2 раза/сут. После стабилизации состояния пациент переведен в терапевтическое отделение под наблюдение уролога (с учетом отсутствия хирургических осложнений и гладкого течения послеоперационного периода и наличия тяжелой коморбидной патологии). В отделении продолжена ингаляционная и кардиальная терапия, на фоне чего отмечено повышение ФВ до 52%, зоны гипокинеза по данным ЭхоКГ в динамике не определялись. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 16 сут. после

проведения оперативного вмешательства. По данным гистологического исследования — аденокарцинома почки, Low Grade, пациент проходит курсы химиотерапии, физическая активность не ограничена.

Заключение

Этот клинический случай демонстрирует развитие стресс-индуцированной КМП, как возможного кардиального осложнения в послеоперационном периоде. Предоперационная подготовка данного больного, а также наблюдение и ведение его в периоперационном периоде позволило своевременно диагностировать такое редкое осложнение, как КМП и провести адекватное лечение. А наличие мультидисциплинарного подхода к ведению обусловило дальнейший благоприятный исход и прогноз заболевания. С учетом постоянного развития медицинских технологий и увеличения количества проводимых оперативных вмешательств, необходимо помнить о возможности развития такого осложнения, как стресс-индуцированная КМП.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Patel A, Namn Yu, Shah Sh, et al. Takotsubo cardiomyopathy after an upper and lower endoscopy: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2019;13:81-7. doi:10.1186/s13256-019-2014-y.
2. Dalia T, Amr B, Agrawal A, et al. A rare case of sudden death in a patient with Takotsubo cardiomyopathy secondary to cardiac rupture. Case Rep Cardiol. 2019;5404365. doi:10.1155/2019/5404365.
3. Akashi Y, Nef H, Lyon A, et al. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. Cardiol. 2015;12:387-97. doi:10.1038/nrcardio.2015.39.
4. Kinoshita F, Toyokawa G, Tagawa T, et al. Takotsubo cardiomyopathy developed after two-stage surgery for double primary lung cancer. Anticancer Res. 2018;38(5):2957-60. doi:10.21873/anticancer.12545.
5. Agarwal S, Bean M, Hata J, et al. Perioperative Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review of published cases. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;21(4):277-90. doi:10.1177/1089253217700511.

Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I

Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Стратификация риска является важным аспектом эффективного контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Шкалы риска, основанные на традиционных факторах риска, не позволяют считать вопрос стратификации окончательно решенным, что обусловлено рядом факторов. Одним из способов повышения точности прогнозирования сердечно-сосудистого риска может стать дополнение традиционных шкал сердечно-сосудистыми биомаркерами, которые обладают определенными свойствами. Сердечные тропонины являются самыми надежными кардиоваскулярными биомаркерами в области диагностики острого инфаркта миокарда. Однако, как показали исследования последних лет, у них есть потенциал использования в качестве дополнения к шкалам стратификации сердечно-сосудистого риска. Они соответствуют требованиям, предъявляемым к новым биомаркерам: кардиоспецифичность, прогностическая ценность, изменение уровней при определенных воздействиях, направленных на снижение риска, доказательная ценность, экономическая эффективность. Большое количество крупных международных исследований, проведенных на популяционном уровне, демонстрируют ассоциацию повышенного уровня сердечного тропонина I с развитием неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий. Для оценки целесообразности дополнения традиционных шкал риска новыми биомаркерами, включая тропонин I, в Российской Федерации стартует исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, биомаркеры, тропонины, тропонин I.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке Abbott Diagnostics.

Поступила 15/05-2020

Рецензия получена 22/05-2020

Принята к публикации 25/05-2020



Для цитирования: Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584

Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I

Kontsevaya A. V., Myrзаматова A. O., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Risk stratification is an important aspect of effective control of cardiovascular diseases. Risk scores based on conventional risk factors did not solve the stratification problem completely due to a number of factors. One way to increase the accuracy of predicting cardiovascular risk may be to supplement conventional scores with cardiovascular biomarkers. Cardiac troponins are the most reliable cardiovascular biomarkers in the diagnosis of acute myocardial infarction. However, recent studies have shown that they have the potential to use as an addition to cardiovascular risk stratification scores. Cardiac troponins meet the requirements for new biomarkers: cardiospecificity, prognostic value, change in levels in response to risk reduction actions, evidence value, economic efficiency. A large number of population studies demonstrate the association of elevated levels of cardiac troponin I with adverse cardiovascular events. To assess the prospects of supplementing conventional risk scores with new biomarkers, including troponin I, the study of the role of biomarkers in cardiovascular risk prediction in men and women of working age is started in Russia.

Key words: cardiovascular risk, biomarkers, troponins, troponin I.

Relationships and Activities. This paper was supported by Abbott Diagnostics.

Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Myrзаматова A. O.* ORCID: 0000-0001-8064-7215, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: azaliya89@list.ru

Received: 15/05-2020

Revision Received: 22/05-2020

Accepted: 25/05-2020

For citation: Kontsevaya A. V., Myrзаматова A. O., Drapkina O. M. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2584

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МВ-КФК — МВ фракция креатинфосфокиназы, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, TnI и TnT — тропонины I и T.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azaliya89@list.ru

Тел.: +7 (966) 377-39-93

[Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Мырзаматова А. О.* — к.м.н., н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-8064-7215, Драпкина О. М. — директор, профессор, д.м.н., член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являющиеся основной причиной смертности и инвалидности во всем мире [1], в значительной степени предотвратимы. В основе современной системы профилактики ССЗ лежит прогнозирование риска развития этих заболеваний, которое основано на результатах крупных эпидемиологических исследований. Инструментами прогнозирования являются шкалы риска и таблицы стратификации риска, в которые, как правило, включены традиционные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемия. Многие системы оценки риска ССЗ доступны для использования у условно здоровых людей, включая Фремингемскую шкалу [2], SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [3], Q2-Risk (Cardiovascular disease risk algorithm) [4], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), Globorisk [5] и др.

В то же время, несмотря на наличие большого числа шкал прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР), признать вопрос стратификации ССР окончательно решенным, нельзя. Так, в исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) (n=14162, США) до 20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не имели в анамнезе традиционных ФР, а у 40% пациентов зафиксирован только один ФР [6]. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США (1988-1994гг и 1999-2002гг) в 74,9% острые формы ИБС развиваются у лиц, формально имеющих низкий риск (<10% по Фремингемской шкале оценки риска) и в 12,7% у лиц с промежуточным риском (10-20% по этой шкале) [7].

Отражением вышеописанного является феномен так называемого “остаточного риска”, наблюдаемого в рандомизированных клинических исследованиях, который нельзя объяснить традиционными ФР, в частности, такими как повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП). В исследованиях по применению статинов показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений сохраняется и после достижения целевых значений по этому показателю. Остаточный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП, варьировал от 5,5% (смерть или инфаркт миокарда (ИМ)) в течение 5 лет в исследовании WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) [8] до 19% (коронарная смерть, ИМ и остановка сердца) в течение 6 лет в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [9]. В исследовании по изучению интенсивной терапии статинами также был зафиксирован остаточный риск, в т.ч. 8,7%-ый риск коронарной

смерти, ИМ, инсульта или внезапной остановки сердца в течение 5 лет у пациентов с ИБС и уровнем ХС ЛНП <130 мг/дл, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. [10].

Стратификация риска важна, т.к. уровень ССР, согласно современным рекомендациям, является основным фактором, определяющим целесообразность назначения и/или интенсификации терапии пациентов, в т.ч. медикаментозной. При этом важным является не только недооценка риска, но и его переоценка, что может привести к излишним действиям врача и назначению необоснованного лечения.

Биомаркеры в стратификации ССР

Одним из направлений повышения точности стратификации ССР является поиск дополнительных биохимических маркеров для включения их в существующие системы стратификации, что позволило бы существенно повысить способность систем стратификации оценивать ССР.

В кардиологической практике биомаркеры определяют с целью уточнения диагноза или патологического состояния, но часть этих маркеров в последующем анализируется с целью оценки потенциала в уточнении риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, в клинической практике чаще всего определяют биомаркеры ишемии и некроза миокарда, сердечной недостаточности, тромбообразования, атерогенеза и воспаления [11-12].

За последние годы было выполнено большое количество клинических исследований, посвященных маркерам некроза миокарда, среди которых высокочувствительные тропонины I и T (TnI, TnT), копептин, натрийуретические пептиды, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), аденозин, карбоангидраза III типа, фактор хемотаксиса моноцитов и др. [13-14].

Одним из кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда является МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК). Повышение МВ-КФК в сыворотке крови у пациентов с ИМ происходит через 3-4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4-6 ч [15], но, к сожалению, чувствительность МВ-КФК низка [16].

Следующая группа биомаркеров ССЗ — это маркеры дисфункции миокарда. Представителями этой группы являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

В диагностике дисфункции левого желудочка BNP является более информативным маркером, чем NT-proBNP. Выявлена высокая корреляция между повышенным уровнем BNP и риском внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка [17]. Также имеются данные, что стойкое повышение уровня NT-proBNP

Таблица 1

Клинические и аналитические причины повышения уровня сердечных тропонинов [20]

Сердечно-сосудистые причины	Острый коронарный синдром
	Миокардит
	Сердечная недостаточность
	Кардиогенный шок
	Тромбоз легочной артерии
	Желудочковые тахикардии
	Инфильтративные заболевания
	Стресс кардиомиопатия
	Злокачественные новообразования
	Чрескожные коронарные вмешательства
Повреждение кардиомиоцитов, связанное с тяжелыми системными заболеваниями	Хирургическая катетерная абляция
	Гипоксемия
	Анемия
	Заболевания почек
	Шок
	Сепсис
	Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние
Аналитические причины	Гетерофильные антитела
	Ревматоидные факторы
	Гемолиз
	Интерферирующие вещества (например, биотин)
	Низкая точность анализа в референтных пределах

у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST и имеющих сохранную фракцию выброса, связано с наличием диастолической дисфункции [18].

Еще одной группой биологических маркеров являются маркеры воспалительных процессов. При воспалительных реакциях в крови наблюдается профицит так называемых острофазных белков, выполняющих функцию медиаторов воспаления [16]. К ним относятся: СРБ, белки транспорта (ферритин, трансферрин, гаптоглобин и др.), белки коагуляции (протромбин и фибриноген) [16]. Прежде всего, следует упомянуть о СРБ, как одном из главных участников острой фазы воспаления. При воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10–100 раз, и описана прямая корреляционная связь между повышением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [19].

Существует потребность в специфических биомаркерах, которые оценивали бы ССР.

К новым биомаркерам, применяемым для стратификации риска существуют определенные требования. Они должны [20]:

- легко поддаваться точному и воспроизводимому измерению;
- предоставлять дополнительную информацию по клиническим показателям, помимо установленных маркеров;
- оказывать помощь в принятии клинических решений.

TnI и TnT

TnI и TnT являются примером успешного применения биомаркеров в сердечно-сосудистой медицине [20], т.к. их внедрение в клиническую практику качественно улучшило дифференциальную диагностику боли в груди, став способом точной постановки диагноза ОКС [21].

Появление тестов нового поколения (высокочувствительных) позволило ускорить раннюю диагностику острого инфаркта миокарда (ОИМ), благодаря своевременному определению тропонинов в сыворотке крови, в 1–3 ч от момента возникновения ишемии. В исследовании ADAPT (2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker), проведенном в США, у пациентов с подозрением на ОКС (n=1975) проводилось серийное определение (при поступлении и через 2 ч) концентрации hs-TnI. Так, значения hs-TnI <30 нг/л обеспечивали высокую прогностическую ценность отрицательного результата теста (99,7%) для основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — смерть, кардиогенный шок, ОИМ, желудочковая аритмия, требующая медицинского вмешательства, высокая степень атриовентрикулярной блокады, операция реваскуляризации [22].

Показано, что повышение уровня высокочувствительных тропонинов является независимым прогностическим маркером ряда сердечно-сосудистых состояний и состояний, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями, такими как ОКС,

Таблица 2

Требования к биомаркеру, который может использоваться для стратификации ССР в общей популяции [20]

Показатель	Характеристика
Кардиоспецифичность	Анализ высокочувствительного тропонина является специфическим среди сердечных TnT и TnI
Прогностическая ценность	Определение высокочувствительного тропонина позволяет прогнозировать возникающие в будущем сердечно-сосудистые события и смерть в общей популяции
Зависимость от вмешательств	Высокочувствительный тропонин снижает количество вмешательств (как и статины)
Зависимость от изменения рисков	Снижение уровня высокочувствительного тропонина параллельно снижению сердечно-сосудистого риска
Доказательная ценность	Определение высокочувствительного тропонина сопряжено с улучшением прогнозирования рисков с помощью установленных инструментов прогнозирования, таких как ESC Score и Framingham Score
Экономическая эффективность	Показана экономическая целесообразность применения для стратификации риска с позиции затрат на год сохраненной качественной жизни

хроническая ИБС, острая и хроническая сердечная недостаточность (СН), связанная с кардиотоксичностью при лечении онкологических заболеваний, и хроническая болезнь почек [23–26] (таблица 1). Кроме того, тропонины соответствуют требованиям, предъявляемым к новым биомаркерам для стратификации ССР (таблица 2).

Уровни высокочувствительного тропонина характеризуются прогностическим значением в отношении повышения риска неблагоприятных событий в общей популяции [27]. В Далласском исследовании сердца, включавшем многоэтническую когорту из 3546 человек, наличие hs-Tn было связано с повышенным риском смерти от всех причин и от ССЗ [27]. Уровни тропонина >14 нг/л (99-й перцентиль нормы) характеризовались в 2,8 раза более высоким риском смерти [27]. Минимальное повышение концентрации hs-Tn в пределах нормы, т.е. <99-го перцентиль нормы, может прогнозировать риск сердечно-сосудистых исходов у бессимптомных лиц.

Важным требованием к биомаркеру, применяемому для оценки ССР, служит изменение его уровня на фоне вмешательств, которые эффективно модифицируют ССР. В соответствии с субанализом результатов исследования WOSCOPS, лечение пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП правастатином сопровождалось 13% снижением уровня hs-TnI в течение года, что сопровождалось снижением ХС ЛНП [28].

Еще одним требованием к биомаркеру является его доказательная ценность. По данным исследования HUNT (The Trøndelag Health Study) hs-TnI обеспечил повышение точности прогнозирования ССЗ на 35% при добавлении данного маркера к Фремингемской шкале [29]. Аналогичным образом, в исследовании BiomarCaRE (Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe), hs-TnI повысил точность прогнозирования риска ССЗ при добавлении маркера к шкале ESC-SCORE (The

European cardiovascular disease risk assessment model. Systematic COronary Risk Evaluation) [30].

С точки зрения экономики здравоохранения, вторичный анализ данных исследования BiomarCaRE (Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) [31] показал, что добавление hs-TnI в ESC-SCORE позволяет точнее прогнозировать ССР, что нашло свое отражение в 107 сохраненных годах на 1000 обследованных [31].

Крупные исследования, проведенные в общей популяции, выявляют ассоциацию уровня сердечного TnI с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (таблица 3).

По данным крупного когортного исследования HUNT, проведенного в Норвегии (n=9005, медиана =13,9 лет), уровень hs-TnI ассоциировался с риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [29]. Так, повышение концентрации hs-TnI (>10 нг/л для женщин и >12 нг/л для мужчин) было связано с возникновением комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу ОИМ или СН и/или сердечно-сосудистую смерть — отношение рисков (ОР) 3,61; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,89–4,51 [29].

Согласно результатам исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [32], которое проводилось в 26 странах и включало 12956 участников, повышение уровня hsTnI ассоциировалось с неблагоприятными событиями. Так, ОР развития анализируемых ССЗ составил 2,19 (95% ДИ: 1,56–3,06), а ОР смерти от всех причин 2,61 (95% ДИ: 1,81–3,78), соответственно [31].

Результаты одного из крупных когортных наблюдательных исследований (Generation Scotland Scottish Family Health Study), проведенного в Шотландии (n=19501, медиана =7,8 лет) показали, что уровень hs-TnI имел прямую связь с развитием анализируемых сердечно-сосудистых событий [33]. Так, hs-TnI достоверно ассоцииро-

Таблица 3

Основные исследования применения TnI
для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и стратификации риска

Исследование	Страна, год	Исследуемая популяция, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация hs-TnI и анализируемых событий)	Ссылка
Бессимптомная популяция, прогнозирование и/или стратификация риска				
BiomarCaRE study	5 Европейских стран (Италия, Швейцария, Великобритания, Финляндия, Германия), 2016	10 когорт из 5 Европейских стран (n=74738), средний период наблюдения 13,8 лет	ССЗ: ОР 1,93 Смерть от всех причин: ОР 2,25	[30]
HUNT	Норвегия, 2018	Когортное исследование (n=9005), средний период наблюдения 13,9 лет	Комбинированная конечная точка: ОР 3,61 ССЗ: ОР 2,19 Смерть от всех причин: ОР 2,61	[29]
JUPITER	26 стран, 2015	Когортное исследование (n=12956), средний период наблюдения 2 года	ССЗ: ОР 2,19 Смерть от всех причин: ОР 2,61	[32]
Generation Scotland Scottish Family Health Study	Шотландия, 2019	Когортное исследование (n=19501), средний период наблюдения 7,8 лет	ИБС: ОР 1,12 ИМ: ОР 1,24	[33]
MORGAM	Шотландия, 2014	Когортное исследование (n=15340), средний период наблюдения 20 лет	ССЗ: ОР 2,5	[34]
AGES	Исландия, 2016	Когортное исследование среди людей старшего возраста (n=5691), средний период наблюдения 10 лет	Смерть от всех причин: ОР 2,27 ССЗ: ОР 2,53 ИБС: ОР 2,88	[35]
Minnesota Heart Survey	США, 2012	Когортное исследование (n=464), период наблюдения 8-15 лет	Смерть от ССЗ: ОР 8,53	[36]
WOSCOPS	Шотландия, 2016	Когортное исследование (n=3318), средний период наблюдения 5 лет	Комбинированная конечная точка: ОР 2,3	[28]
ARIC	США, 2019	Когортное исследование (n=8121), средний период наблюдения 15 лет	ССЗ: ОР 3,01 ИБС: ОР 2,20 Смерть от всех причин: ОР 1,83 Госпитализация по поводу СН: ОР 4,20	[37]
Метаанализ 28 когортных исследований	Базы данных: PubMed, Web of Science, EMBASE, 2017	28 когортных исследований (n=154052)	ССЗ: ОР 1,31 Смерть от ССЗ: ОР 1,67 ИБС: ОР 1,59 Инсульт: ОР 1,31	[38]

Примечание: BiomarCaRE — Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe, HUNT — The Trøndelag Health Study, JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, MORGAM — MONICA Risk Genetics Archiving and Monograph, AGES — Reykjavik Community-Based Cohort of Older Individuals, WOSCOPS — The West of Scotland Coronary Prevention Study, ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities.

вался с развитием ИМ, ОР 1,24 (95% ДИ: 1,17-1,32), с сердечно-сосудистой смертью и развитием СН достоверно ассоциировались оба биомаркера (hs-TnI и hs-TnT), а с возникновением ИБС достоверно ассоциировался только hs-TnI ОР 1,12 (95% ДИ: 1,04-1,21) [33].

Согласно данным крупного когортного исследования the MORGAM (MONICA Risk Genetics Archiving and Monograph) Biomarker Project Scottish Cohort, Шотландия [34] с количеством участников 15340, риск развития ССЗ у лиц с повышенным уровнем hs-TnI был в 2,5 раз выше, чем у участников с уровнем этого биомаркера ниже пороговых значений.

Результаты уже упоминавшегося когортного шотландского исследования WOSCOPS продемонстрировали ассоциацию hs-TnI с развитием комбинированной конечной точки (ИМ/смерть от ИБС), ОР 2,3 (95% ДИ: 1,4-3,7) [28].

По результатам когортного исследования AGES (Reykjavik Community-Based Cohort of Older Individuals) [35], проведенного в Исландии среди людей старшего возраста (66-98 лет), hs-TnI достоверно ассоциировался с исследуемыми конечными точками. Так, риск развития смерти от всех причин составил 2,27 (1,78-2,40), риск развития ССЗ — 2,53 (2,04-3,11), а риск развития ИБС — 2,88 (2,20-3,60).

Согласно данным когортного исследования ARIC, проведенного в США среди 8121 участника в возрасте 54–74 лет, уровень hs-TnI ($>3,8$ нг/л) ассоциировался со смертью от всех причин — 1,83 (95% ДИ: 1,56–2,14), с развитием ССЗ — 3,01 (95% ДИ: 2,50–3,63), с развитием ИБС — 2,20 (95% ДИ: 1,64–2,95), госпитализацией по поводу ССЗ — 4,20 (95% ДИ: 3,28–5,37) [37].

Авторы одного из крупных метаанализов 28 когортных исследований также продемонстрировали зависимость между hs-TnI и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск развития ССЗ составил 1,43 (95% ДИ: 1,31–1,56), смерти от ССЗ — 1,67 (95% ДИ: 1,50–1,86), развития ИБС — 1,59 (95% ДИ: 1,38–1,83) и развития инсульта — 1,35 (95% ДИ: 1,23–1,48) [38].

Стратификация ССР и направления исследований в Российской Федерации (РФ)

В настоящее время в РФ также стоит проблема повышения точности стратификации риска, поскольку традиционные шкалы риска могут недооценивать риск развития ССЗ. Так, по данным исследования АТЕРОГЕН-Иваново (субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний)-Иваново) [39], в котором обследовали 1100 участников в возрасте 40–67 лет, было показано, что если хотя бы один из ультразвуковых маркеров ССР достиг квинтиля ≥ 3 , то риск развития событий, вошедших в комбинированную конечную точку, увеличивается в 8,5 раз — 95% ДИ: 1,12–64,76 ($p=0,039$). В этом исследовании впервые в России было показано, что обнаружение в сонных артериях атеросклеротической бляшки позволяет предсказывать повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий. Использование ультразвуковых маркеров — это один из подходов, который требует дополнительных инструментальных методов, и позволяет выявить атеросклеротические бляшки только определенных локализаций, поэтому оценка биомаркеров, обладающих прогностической ценностью, представляется более универсальным подходом.

В связи с вышесказанным, в РФ совместно с Abbott Diagnostics стартует исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин

и женщин трудоспособного возраста. Исследование будет включать два этапа:

— оценку уровней ряда определяемых в крови биомаркеров, включая TnI, в популяционной выборке одного из регионов РФ, сформированной и обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации);

— исследование случай-контроль с сердечно-сосудистыми конечными точками по данным проспективной части исследования ЭССЕ-РФ.

Результаты исследования позволят оценить популяционные уровни hs-TnI в целом и в отдельных подгруппах участников исследования (мужчины и женщины, различные возрастные группы и др.), а также ассоциации с другими биомаркерами, сердечно-сосудистыми ФР и заболеваниями (артериальной гипертензией, ожирением, курением, ИБС и др.). Второй этап исследования “случай-контроль” позволит оценить прогностическую значимость уровней hs-TnI у лиц с сердечно-сосудистыми исходами по сравнению с сопоставимой контрольной группой, в т.ч. в сравнении с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами.

Заключение

В настоящее время общепринятым подходом к оценке уровня ССР являются шкалы, основанные на традиционных ФР, однако продолжают поиски способов уточнения риска для совершенствования подходов к его коррекции. Одним из таких подходов может быть дополнение шкал риска данными по биомаркерам, обладающим прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых исходов. Одним из таких биомаркеров является hs-TnI, который не только является одним из самых эффективных сердечно-сосудистых биомаркеров, применяемых с целью верификации острых сердечно-сосудистых состояний, но и демонстрирует значимость в отношении прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий на различных когортах в проспективных исследованиях. Задачей планируемого исследования станет изучение возможности применения этого маркера с целью стратификации риска в российской популяции.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке Abbott Diagnostics.

Литература/References

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287–323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
2. Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J*. 2003;24:987–1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.

4. Hippiusley-Cox C, Coupland Y, Vinogradova. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
5. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):339-55. doi:10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
6. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects—atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2007;167(6):573-9.
7. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. *JACC*. 2006;48:1177-82. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.055.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:130. doi:10.1056/NEJM199511163332001.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:8934:1383-9. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
10. LaRosa JC, Grundy SM. Treating to New Targets (TNT) Investigators, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa050461.
11. Ahmad T, Fiazat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:347-59. doi:10.1038/nrcardio.2012.37.
12. Qu W, Si S, Sun L, et al. Construction of a microRNA associated feed forward loop network that identifies regulators of cardiac hypertrophy and acute myocardial infarction. *Int J Mol Med*. 2018;42(4):2062-70. doi:10.3892/ijmm.2018.3790.
13. Kremneva LV. The value of copeptin for the diagnosis of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):93-7. (In Russ.) Кремнева Л. В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):93-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-93-97.
14. Krikunova OV, Viskov RV. Cardiac troponins in the practice of a physician. *M. MEDpress-inform*, 2016. 240 p. (In Russ.) Криюнова О. В., Висков Р. В. Сердечные тропонины в практике врача. *М. МЕДпресс-информ*, 2016. 240 с. ISBN 978-5-00030-0.
15. Saprygin DB. Biomarkers: new clinical opportunities and a role in understanding the mechanisms of development of cardiac pathology. *IFCC Word Lab and Euro Med. Lab*. 2011;5(15-19):69-70. (In Russ.) Сапрыгин Д. Б. Биомаркеры: новые клинические возможности и роль в понимании механизмов развития сердечной патологии. *IFCC Word Lab and Euro Med Lab*. 2011;5(15-19):69-70.
16. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay YaM. The role of biological markers in emergency cardiology. *Emergency medicine*. 2011;7-8(38-39):46-54. (In Russ.) Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Лутай Я. М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. *Медицина неотложных состояний*. 2011;7-8(38-39):46-54. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
17. Vazques V, Varon J. From molecular cardiology to emergency medical practice: the role of inflammatory markers. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(7):1210-11. doi:10.1016/j.ajem.2011.07.020.
18. Lee HS, Cross SJ. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet*. 1993;342:1204-7. doi:10.1016/0140-6736(93)92186-W.
19. Velkov VV. C-reactive protein — in the laboratory diagnosis of acute inflammation and in assessing the risks of vascular pathologies. *Clinical and laboratory concilium. Scientific and practical Journal*. 2008;2(21):37-48. (In Russ.) Вельков В. В. С-реактивный белок — в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал*. 2008;2(21):37-48.
20. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *European Heart J*. 2020; ehaa083. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
21. Anderson JL, Adams CD, Antman EM. Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51;9:974. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013.
22. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59;23:2091-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.035.
23. Kvisvik B, Mørkrid L, Røsjø H, et al. Prognosis in ACS high-sensitivity troponin T vs I in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and longterm prognosis. *Clin Chem*. 2017;63;2:552-62. doi:10.1373/clinchem.2016.261107.
24. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL Jr. Biomarkers in stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2018;196:82-96. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.016.
25. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:907-9. doi:10.1002/ehfj.1172.
26. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161;7:491-501. doi:10.7326/M14-0743.
27. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503-12. doi:10.1001/jama.2010.1768.
28. Ford I, Shah AS, Zhang R, et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020.
29. Sigurdardottir F, Lyngbakken M, Holmen O, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121;8:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
30. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N. BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2016;37: 2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
31. Makarova N. Health economic evaluation of using high sensitivity troponin I for cardiovascular risk prediction in the BiomarCaRE cohort. *Clin Chim Acta*. 2019;493:S768-9. doi:10.1016/j.cca.2019.03.672.

32. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention impact of statin therapy. *Circulation*. 2015;131:1851-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522.
33. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population: Comparing and Contrasting their Genetic Determinants and Associations with Outcomes. *Circulation*. 2019;139:24:2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.
34. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, the MORGAM Investigators. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35;5:271-81. doi:10.1093/eurheartj/eh406.
35. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E. High-Sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem*. 2016;62:623-30. doi:10.1373/clinchem.2015.250811.
36. Apple FS, Steffen LM, Pearce LA. Increased cardiac troponin I as measured by a high-sensitivity assay is associated with high odds of cardiovascular death: the Minnesota heart survey. *Clin Chem*. 2012;58:930-5. doi:10.1373/clinchem.2011.179176.
37. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study. *Circulation*. 2019;139:2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
38. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70;5:558-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.062.
39. Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in the carotid arteries as a marker of the risk of cardiovascular events in the middle-aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре, посвященном ассоциациям обструктивного апноэ сна (ОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний, проанализированы данные проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров. Вторая часть обзора посвящена анализу взаимосвязей ОАС и таких сердечно-сосудистых заболеваний как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия. Все они с разной степенью достоверности ассоциированы с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Среди этих заболеваний наиболее тесные ассоциации показаны для ОАС и хронической сердечной недостаточности ОАС и цереброваскулярных заболеваний. Отдельно рассматривается вопрос о взаимосвязи ОАС с сердечно-сосудистой смертностью. В большинстве наблюдательных исследований показано, что ОАС без последующей коррекции влияет на ее увеличение.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, сердечно-сосудистая смертность, REM-зависимое апноэ сна.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/12-2019

Рецензия получена 09/02-2020

Принята к публикации 23/04-2020



Для цитирования: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2442. doi:10.15829/1728-8800-2020-2442

Данные о предыдущей публикации: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2405. doi:10.15829/1728-8800-2020-2405

The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 2

Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The results of prospective studies, meta-analyses and systematic reviews on the associations of obstructive sleep apnea (OSA) with various cardiovascular diseases (CVD) were analyzed. The second part is devoted to the analysis of the relationship between OSA and CVD such as coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, pulmonary hypertension. All of them are associated with breathing-related sleep disorders. Among these diseases, the most significant associations were revealed for OSA and heart failure, OSA and cerebrovascular disease. Separately, the relationship of OSA with cardiovascular mortality is discussed. Most observational studies have shown that OSA without treatment increases mortality rate.

Key words: obstructive sleep apnea, coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, pulmonary hypertension, cardiovascular mortality, REM-related obstructive sleep apnea.

Relationships and Activities: none.

Agaltsov M. V.* ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: agaltsov@rambler.ru

Received: 24/12-2019

Revision Received: 09/02-2020

Accepted: 23/04-2020

For citation: Agaltsov M. V., Drapkina O. M. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2442. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2442

Data about a previous publication: Agaltsov M. V., Drapkina O. M. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2405. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: agaltsov@rambler.ru

Тел.: +7 (903) 123-06-57

[Агальцов М. В.* — к. м. н., с. н. с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АС — апноэ сна/апноэ во сне, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз, CPAP-терапия — терапия постоянным положительным давлением во время сна, произошло от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure).

Введение

Во второй части обзора авторы продолжают рассматривать исследования, отражающие связь обструктивного апноэ сна (ОАС) с такими нозологическими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), легочная гипертензия (ЛГ). Отдельно будет проведен анализ ассоциаций апноэ во сне (АС) с сердечно-сосудистой смертностью, в т.ч. Будет рассмотрена их зависимость от REM-фазы сна (REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз).

Ишемическая болезнь сердца

Распространенность ОАС у пациентов с ИБС варьирует в пределах от 38 до 65% в исследовательских выборках, что выше, чем в общей популяции [1-3].

Данные клинических исследований с небольшим числом включенных пациентов предполагают, что ИБС широко распространена среди пациентов с ОАС. Среди когорты мужчин, обследованных в лаборатории сна и не имевших на начало наблюдения сопутствующих кардиометаболических заболеваний, при 7-летнем периоде наблюдения наличие ОАС было связано с повышенной вероятностью последующего развития симптоматической ИБС, скорректированное отношение шансов (ОШ) — 5,4 [4]. Эти выводы были подтверждены результатами масштабного одноцентрового наблюдательного исследования, проведенного в Испании, в котором сравнивали отдаленные сердечно-сосудистые исходы у больных с различной степенью нарушения дыхания во сне (АС) и у пациентов без апноэ [5]. В основной когорте из >1600 человек тяжелая форма ОАС была связана с повышенной вероятностью фатальных — ОШ 2,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-7,51, и нефатальных ССЗ — ОШ 3,17; 95% ДИ 1,12-7,51.

Несмотря на общие факторы риска (ФР) (гипоксия) и наличие данных ранее цитированных наблюдательных исследований, демонстрирующих тесную ассоциативную связь между разными формами ИБС и ОАС, которая ухудшает исходы как заболеваемости, так и чрескожных вмешательств [6-8], исследования с большим числом участников, в которых оценивали развитие ИБС у лиц с АС, показали неоднозначные результаты. В качестве примера можно привести ранее процитированное исследование Sleep heart health study, в котором через 9 лет наблюдения за 4422 пациентами, у которых в начале наблюдения не была верифицирована ИБС, тяжелая форма ОАС (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 30 эп./ч) у пациентов мужского пола <70 лет оказалась предиктором развития ИБС с ОШ 1,13; 95% ДИ 1,02-1,26.

Однако эта связь не прослеживалась в группах женщин и пожилых мужчин [9], что свидетельствует о разнородности полученных результатов. Проведенные несколько лет назад метаанализы показали, что ОАС повышает риск возникновения клинически значимой ИБС у мужчин, аналогичный риск у женщин оказался слабее [10-11].

В целом, современные данные клинических и популяционных исследований свидетельствуют о важной роли ОАС в развитии ИБС, особенно у мужчин.

Цереброваскулярная болезнь

Наличие АС у пациентов с ФР ЦВБ увеличивает риск возникновения инсульта в 2-3 раза [12, 13]. Потенциальные механизмы, объясняющие связь ОАС с нарушением мозгового кровообращения, включают в себя изменение перфузии головного мозга и колебания артериального давления во время эпизода апноэ, а также тромбоэмболический инсульт, вызванный ОАС-индуцированной фибрилляцией предсердий (ФП) [14, 15].

Влияние сильного храпа на деформацию имеющихся бляшек сонной артерии в настоящее время не доказано и только обсуждается [16, 17].

Недавний метаанализ показал распространенность ОАС у пациентов с ЦВБ в 61,4% наблюдений [18]. Распространенность АС у выживших после инсульта или после транзиторной ишемической атаки высока и составляет 72% для значения ИАГ >5 эп./ч в метаанализе [19]. Треть из этих пациентов имели тяжелую форму АС. Аналогичные данные недавно были получены в ранее процитированном метаанализе [18].

Наиболее распространенной формой нарушения дыхания во сне при инсульте является ОАС. Менее распространены центральное апноэ сна (ЦАС) с дыханием Чейна-Стокса, частота которых может варьировать в зависимости от времени регистрации от дебюта заболевания [20]. В нескольких исследованиях показано, что в первые дни после начала инсульта ЦАС часто связано с более пожилым возрастом, тяжестью мозгового поражения и имеющейся дисфункцией левого желудочка [21, 22].

ОАС и прогрессирование ЦВБ

Известно, что ФП является независимым ФР развития ишемического инсульта. Учитывая сильную связь между ФП и ОАС, описанную выше, можно предполагать, что сочетание этих заболеваний увеличит риск развития инсульта. Однако, метаанализ 5 исследований, где анализировалось влияние ФП на пациентов с перенесенными инсультами и ОАС, показал, что ординарное наличие ФП не влияло на этот риск [10].

Напротив, другое ретроспективное когортное исследование оценило отношения между ОАС, ФП и мозговым инсультом. Методологически исследователи ставили задачу оценить риск развития инсульта в зависимости от наличия ОАС. Были определены пациенты с ФП и без инсульта в анамнезе, которые предварительно прошли исследование сна. Распространенность ишемического инсульта была оценена ретроспективно путем анализа баз данных. Оказалось, что после поправки на возраст, пол и проводимую терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP-терапию) — от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure) — скорректированное ОШ между ОАС и инсультом оставалось значимым на уровне 3,65; 95% ДИ 1,252–10,623 и распространялось на подгруппу с низким баллом по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 balls)), предполагая, что ОАС у пациентов с ФП является независимым предиктором инсульта. Кроме того, авторы показали, что степень тяжести апноэ коррелирует с увеличением частоты развития инсульта ($p=0,0045$) [23].

Нарушения дыхания во сне также связаны с высоким риском повторного инсульта [24]. В 10-летнем проспективном исследовании группы из 132 пациентов, которым была проведена диагностика АС при помощи полисомнографии после перенесенного инсульта, наличие средних и тяжелых форм ОАС было связано с повышенным риском смерти с ОШ 1,76; ДИ 95% 1,05–2,95 [25]. По данным цитированного ранее метаанализа увеличение значения ИАГ на 10 эп./ч увеличивало риск развития инсульта на 36% [10].

Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения дыхания во сне у пациентов при ХСН составляет 50–75% [26]. Она приблизительно одинакова при ХСН с сохраненной и со сниженной фракцией выброса, но встречается значительно чаще у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) [27, 28]. У пациентов с СН регистрируются как ОАС, так и ЦАС. Отмечено, что ОАС является преобладающим типом расстройства дыхания во сне у пациентов с сохраненной фракцией выброса, в то время как ЦАС и дыхание Чейна-Стокса чаще встречаются у пациентов со сниженной фракцией выброса [29, 30].

ОАС и прогрессирование ХСН

При проведении исследования Sleep heart health study [9] было показано, что у мужчин в возрасте <70 лет заболеваемость СН была на 58% выше при сочетании с тяжелым АС, чем без апноэ. Опубликованные недавно результаты длительного наблюдения за взрослыми лицами из Висконсинской когорты ($n=1131$), у которых вначале не было СН или ИБС, показали, что среди тех, кто имел нелеченое тяжелое АС (ИАГ >30 эп./ч), вероятность развития пато-

логии была в 2,6 раза выше (95% ДИ 1,1–6,1) по сравнению с теми, у кого АС не диагностировалось [31]. Особенностью симптоматики ОАС у пациентов с СН является то, что дневная сонливость для них нехарактерна, что, в итоге, может привести к недооценке клинических симптомов [32]. Поэтому у пациентов с СН отсутствие субъективной сонливости не является критерием исключения ОАС.

Легочная гипертензия

Хотя ОАС считается одной из 3 наиболее важных этиологических причин в клинической классификации развития ЛГ [33], ее истинная распространенность при этой патологии остается неясной. Это объясняется тем, что в цели большинства исследований не входило четкое определение наличия ОАС в качестве отдельного субъекта изучения при ЛГ. Поэтому в спектре диагнозов нарушений дыхания во сне ОАС изучалось совместно с другими заболеваниями: ЦАС и периодическим дыханием во сне. При проспективном изучении показателей 169 пациентов, у которых была диагностирована тяжелая прекапиллярная ЛГ (т.е. та форма ЛГ, которая не является вторичной по отношению к болезни левого сердца), было показано, что у 27% пациентов с ЛГ ИАГ превышал 10 эп./ч, среди них 16% имели ОАС и 11% ЦАС [34]. Важно отметить, что половина пациентов, у которых не встречались полные критерии ОАС, получали лечение кислородом с целью лечения ЛГ, и это могло маскировать наличие ОАС.

В исследовании [35] показано, что распространенность ЛГ при ОАС колеблется от 17 до 53%. Факторы, способствующие такому разбросу данных о частоте ОАС среди пациентов с ЛГ, включают отсутствие стандартизации в определении ЛГ, различия в используемых методах диагностики ЛГ (например, эхокардиография по сравнению с катетеризацией правых отделов сердца) и наличие в некоторых исследованиях пациентов с сопутствующими заболеваниями левого сердца или легких.

В ретроспективном исследовании, в котором для определения ЛГ использовали критерий давления в легочной артерии >25 мм рт.ст., распространенность ЛГ у пациентов с ОАС составила 22%, однако это исследование не исключало пациентов, которые имели сочетанную болезнь легких [36]. При применении доплеровского метода оценки давления в легочной артерии исследователи обнаружили, что ОАС было у 34% пациентов [37], которым по эхокардиограмме был поставлен диагноз ЛГ. Пациенты с заболеванием легких были исключены, но порог для определения ЛГ был ниже, чем в текущих рекомендациях по ЛГ (>20 мм рт.ст.).

Необходимо заметить, что, несмотря на значимую распространенность ЛГ среди пациентов с ОАС, в работах, где оценивалась степень тяжести АС, превалируют легкие формы ОАС, при этом

среднее давление в ЛА находилось в диапазоне 22-40 мм рт.ст. [35].

Пока большинство исследователей не нашли выраженную связь между степенью тяжести ОАС и последующим развитием ЛГ. На настоящий момент предикторами развития ЛГ, характерными для ОАС, можно считать ночную гипоксемию, пожилой возраст, более высокий индекс массы тела.

Сердечно-сосудистая смертность

Результаты большинства наблюдательных исследований позволяют полагать, что ОАС без последующей коррекции увеличивает сердечно-сосудистую смертность [38]. Наблюдение за Висконсинской когортой в течение 18-лет показало, что после исключения лиц, которые получили CPAP-терапию, скорректированное ОШ для сердечно-сосудистой смертности было 5,2; 95% ДИ 1,4-19,2 [39]. В 8-летнем наблюдении, которое примерно в то же время было опубликовано по данным когорты Sleep heart health study, был показан аналогичный результат, хотя связь была более слабая и с более узким ДИ — ОШ 1,46; 95% ДИ 1,14-1,86 [40].

В большом наблюдательном исследовании среди мужчин, которые имели тяжелое нелеченое ОАС, продемонстрировано, что смертельное сердечно-сосудистое событие встречалось в 3 раза чаще по сравнению с теми, кто страдал неосложненным храпом, и теми, кто имел тяжелое ОАС, но получал успешное лечение CPAP-терапией [5]. Несколько другие данные были получены при 20-летнем наблюдении за 400 пациентами в Busselton Health Cohort, где исследователи обнаружили, что ОАС средней и тяжелой степени было связано с повышенной смертностью от всех причин — ОШ составило 4,2; 95% ДИ 1,9-9,2, но с ССЗ и ИБС было связано незначительно. Авторы объясняют полученный факт низкой общей сердечно-сосудистой заболеваемости в данном регионе Австралии [41].

Встречаются работы, в которых исследовали сердечно-сосудистые конечные точки при ОАС,

обусловленным REM-сном [42]. В 9-летнем наблюдательном исследовании 3265 пациентов из когорты Sleep heart health study, у которых были исходные значения ИАГ <5 эп./ч в REM-сне, ОШ для комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек (включая сердечно-сосудистую смерть) среди людей с тяжелой формой ОАС (REM ИАГ >30 эп./ч) после учета демографических характеристик, курения, АГ и сахарного диабета 2 типа оказалось равным 1,35; 95% ДИ 0,98-1,85. Дальнейшая стратификация показала, что эта связь была обусловлена теми пациентами, которые имели ССЗ и ОАС тяжелой степени, связанное преимущественно с REM-сном [43].

Заключение

Как показал анализ проведенных работ 2 части нашего обзора, эпидемиологические данные о связи ОАС и различных форм ССЗ являются обширными и постоянно увеличиваются вместе с ростом количества исследований о нарушениях дыхания во сне. Нелеченое АС ассоциировано с распространением и возникновением инсульта и ЦВБ, ИБС и ХСН. Не до конца уточненной остается взаимосвязь ОАС и ЛГ. Большинство исследований свидетельствует об увеличении среди лиц с нелеченым ОАС всех видов смерти, в т.ч. сердечно-сосудистой.

Современная тенденция к повторному анализу баз данных когортных исследований позволила исследовать фенотипически разные формы ОАС, например, апноэ, преобладающие во время REM-сна и его различные составляющие (гипоксическую нагрузку). Эти возможности дают новое понимание, каким образом патофизиологические проявления ОАС могут быть связаны с повышенным риском развития ССЗ и смертности.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2015;7:920-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
- Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. Eur Respir Rev. 2013;22:333-52. doi:10.1183/09059180.00004513.
- Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction — the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. Int J Cardiol. 2014;176:13-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.020.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:159-65. doi:10.1164/rccm.2105124.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-53. doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
- Buchner S, Satz A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2014;35:192-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu450.
- Lee CH, Sethi R, Li R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2016;133:2008-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392.
- Leão S, Conde B, Fontes P, et al. Effect of obstructive sleep apnea in acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2016;117:1084-7. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.053.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.

10. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229:489-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026. Epub 2013 May 3.
11. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:720-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.
12. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:103-8. doi:10.5664/jcsm.3376.
13. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16:269-73. doi:10.1097/NRL.0b013e3181e5a66c.
14. Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016;87:1407-16. doi:10.1212/WNL.0000000000003037.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
16. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Snoring is not associated with all-cause mortality, incident cardiovascular disease, or stroke in the Busselton Health Study. *Sleep*. 2012;35:1235-40. doi:10.5665/sleep.2076.
17. Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*. 2008;31:1207-13.
18. Dong R, Dong Z, Liu H, et al. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1471-80. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048.
19. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010 Apr 15;6(2):131-7.
20. Harbison J, Ford GA, James OF, et al. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM*. 2002 Nov;95(11):741-7. doi:10.1093/qjmed/95.11.741.
21. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:183-8. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x.
22. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, et al. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke — neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008;255:1687-92. doi:10.1007/s00415-008-0981-9.
23. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Frequency of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:461-5. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.027.
24. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:571-6. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023807.
25. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168:297-301. doi:10.1001/archinternmed.2007.70.
26. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and incident of heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:561-8. doi:10.1164/rccm.201503-0536OC.
27. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
28. Jelic S, LeJemtel TH. Sleep-disordered breathing in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009 Sep;6(3):169-75. doi:10.1007/s11897-009-0024-6.
29. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1695-703. doi:10.1093/eurheartj/ehv624.
30. Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:602-8. doi:10.1093/eurjhf/hfp057.
31. Hla KM, Young T, Hagen EW, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015;38:677-84. doi:10.5665/sleep.4654.
32. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716-22. doi:10.1001/archinte.166.16.1716.
33. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029.
34. Dumitrescu R, Tiede H, Eckermann J, et al. Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med*. 2013;14:247-51. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.013.
35. Wong HS, Williams A, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:517-21. doi:10.1097/MCP.0000000000000421.
36. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1300-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.048.
37. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 Pt 1):1518-26. doi:10.1164/ajrccm.159.5.9805086.
38. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.
39. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
40. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep- Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
41. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:355-62. doi:10.5664/jcsm.3600.
42. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, et al. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005; 128(5):3350-7. doi:10.1378/chest.128.5.3350.
43. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:653-60. doi:10.1164/rccm.201706-1112OC.

Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России». Москва, Россия

На фоне не снижающейся актуальности проблемы приверженности, вопрос о поиске надежного метода ее диагностики остается открытым. Одним из наиболее удобных и перспективных способов оценки приверженности к лечению, как в научных исследованиях, так и в реальной клинической практике (РКП) является анкетирование пациентов с помощью различных опросников и шкал. В настоящее время в России и за рубежом представлены несколько десятков различных опросников и шкал. Все они относятся к косвенным методам диагностики приверженности, обладают известной долей субъективизма. В статье представлены данные о наиболее известных и широко используемых зарубежных шкалах приверженности: 4- и 8-вопросных версиях шкал Мориски (MMAS-4 и MMAS-8), тестах Hill-Bone, SEAMS, BMQ, MARS и др., а также о нескольких опросниках, предложенных российскими авторами: шкале приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии, Количественном Опроснике Приверженности и Отечественном опроснике приверженности к лечению. Рассмотрены основные характеристики описываемых шкал, их преимущества, недостатки и перспективы использования в научных исследованиях и в РКП. По результатам обзора сделаны следующие выводы: 1) ни один из известных в настоящее время опросников не лишен субъективизма; 2) практически все опросники переоценивают приверженность пациентов к лечению, не полностью диагностируют неприверженность к терапии, нередко определяют лишь какой-то конкретный вид приверженности; 3) даже валидированные опросники при использовании у пациентов с разными заболеваниями в разных странах могут демонстрировать различные показатели чувствительности, специфичности и надежности — от отличных до неудовлетворительных; 4) в связи с этим

результаты по оценке приверженности с помощью шкал и опросников следует трактовать с известной долей скептицизма и осторожно; 5) в условиях РКП, нередко характеризующихся дефицитом времени врача и ограниченностью технических возможностей, например, предоставлением пациентам планшетов или компьютеров для заполнения электронных версий опросников, следует отдавать предпочтение лаконичным шкалам, включающим не более 10 вопросов, с простой системой подсчета баллов, желательно валидированным с помощью известных критериев надежности в рамках грамотно выполненных клинических исследований; 6) для повышения точности диагностики рекомендуется одновременное использование нескольких доступных методов оценки приверженности пациентов к рекомендованной терапии.

Ключевые слова: приверженность, методы диагностики, шкалы, опросники, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/04-2020

Рецензия получена 07/05-2020

Принята к публикации 13/05-2020



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562

Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The problem of medication adherence is still relevant, and the search for a reliable method for its diagnosis continues. One of the most convenient and promising ways to assess medication adherence, both in research and actual clinical practice, is the use of various questionnaires and scores. Currently, several dozen different questionnaires and scores are presented in Russia and other countries. All of them are indirect methods of adherence assessment and are characterized by subjectivity. The article presents data on the most famous and widely used

foreign adherence scales (the 4- and 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4 and MMAS-8), Hill-Bone, SEAMS, BMQ, MARS, etc.) and several questionnaires proposed by Russian authors (the National Society of Evidence-based Pharmacotherapy Adherence Scale, the Quantitative Adherence Questionnaire and the National Questionnaire of Treatment Compliance). The main characteristics of the described scales, their advantages, disadvantages and prospects for use in studies and clinical practice are considered. There are follow-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный специалист-терапевт Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

ing conclusions: 1) none of the current questionnaires is devoid of subjectivity; 2) almost all questionnaires overestimate medication adherence, do not fully diagnose nonadherence, and often determine only specific type of adherence; 3) even validated questionnaires, which used in patients with different diseases in various countries, can have different values of sensitivity, specificity and reliability — from excellent to very poor; 4) in this regard, the results should be skeptically and cautiously interpreted; 5) in actual clinical practice, preference should be given to concise scales that include no more than 10 questions, with a simple scoring system, preferably validated with using well-known criteria from large clinical trials; 6) to improve the diagnosis accuracy, usage of several available methods for assessing medication adherence is recommended.

Key words: adherence, diagnostic methods, scales, questionnaires, actual clinical practice.

Relationships and Activities: none.

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 20/04-2020

Revision Received: 07/05-2020

Accepted: 13/05-2020

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2562

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ВР — врачебные рекомендации, КОП-25 — количественное определение приверженности, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, РКП — реальная клиническая практика, СД — сахарный диабет, ARMS — Adherence to Refills and Medications Scale (опросник восполнения лекарств и приверженности к ним), BMQ — Brief Medication Questionnaire (краткий лекарственный опросник), MAQ — Medication Adherence Questionnaire (опросник по приверженности к лекарствам, MARS (MARS-5, MARS-10) — Medication Adherence Report Scale (Шкала репортирования приверженности к приему лекарств — 5-, 10-вопросная версия), MMAS-4 (MMAS-8) — Morisky Medication Adherence Scale (4-, 8-вопросная шкала приверженности Мориски), MPR — medication possession ratio (учет выписанных лекарственных препаратов), MSQ — Medication Satisfaction Questionnaire (опросник удовлетворенности лекарственным лечением), PDC — proportion of days covered (учет реализованных за определенный период рецептов), SEAMS — The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (шкала самоэффективности в применении лекарств).

Введение

Повышение приверженности к терапии, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, является наиболее перспективным способом влияния на здоровье населения, превосходящим по своей значимости мероприятия по созданию и разработке новых эффективных методов лечения [1]. Тем не менее, несмотря на продолжающееся многолетнее всестороннее изучение проблемы приверженности и незыблемую актуальность этой темы, полноценное решение всех вопросов, связанных с ней, остается практически недостижимым. Следует отметить, что реализация различных мер по улучшению приверженности к лечению является далеко не первым сложно преодолимым препятствием на этом пути. Гораздо раньше возникает вопрос точной диагностики приверженности, для которой до настоящего времени не существует надежного и признанного диагностического метода “золотого стандарта”.

Классификация методов диагностики приверженности

Все предложенные на сегодняшний день методы по оценке приверженности подразделяют на: 1) прямые (определение концентрации препарата в биологических жидкостях, непосредственный контроль приема препарата пациентом, системы мониторинга приема лекарственных препаратов, которые состоят из принимаемого внутрь микросенсора, активирующегося в желудочном соке, и наружного датчика, регистрирующего сигналы этого микросенсора); и 2) косвенные, к которым относятся метод врачебного опроса и интервьюирования, оценка дневников самоконтроля пациен-

тов, подсчет использованного препарата (pills counting), учет выписанных лекарственных препаратов и реализованных за определенный период рецептов (medication possession ratio — MPR; proportion of days covered — PDC), оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов (уровень артериального давления (АД) при антигипертензивной терапии, холестерина липопротеинов низкой плотности — при гиполипидемическом лечении, частоту сердечных сокращений — при приеме бета-адреноблокаторов и т.д.), использование встроенных электронных “чипов” в упаковки препарата — MEMS (Medication Events Monitoring System; электронная система мониторинга приема препаратов), различные шкалы и опросники по диагностике приверженности [2-3].

Прямые методы диагностики приверженности, хотя и обладают большей объективностью и точностью по сравнению с косвенными, дороги, сложны, трудоемки, достаточно неудобны и мало подходят для применения в условиях реальной клинической практики (РКП). К тому же, в связи с целым рядом этико-правовых моментов, прямые методы применимы, главным образом, только в рамках клинических исследований, в которых получают согласие пациента на забор у него биологического материала, введение микросенсора и прочие процедуры.

Таким образом, очевидно, что в условиях РКП гораздо более перспективны и удобны косвенные методы диагностики приверженности. Тем не менее, сразу необходимо отметить, что ряд косвенных методов, хотя и является широко распространенным в зарубежных странах (например, MPR и PDC

методы), неприменим в российской клинической практике из-за особенностей лекарственного обеспечения. Другие косвенные методы достаточно субъективны, поэтому полученные с их помощью результаты следует трактовать с осторожностью [3-5].

Шкалы и опросники — основа диагностики приверженности в РКП

Одним из наиболее удобных и часто используемых методов оценки приверженности в условиях РКП является анкетирование пациентов с помощью различных опросников и шкал. Согласно одной из классификаций методов оценки приверженности, опросники и шкалы выделяются в отдельную группу, наряду с группами физических, фармакологических и клинических методов диагностики приверженности [2].

По данным систематического обзора шкал для диагностики приверженности [6] в настоящее время существует >40 переведенных на английский язык опросников по оценке приверженности пациентов к лечению. Авторы разделили эти опросники на 5 групп:

- 1) определяющие только поведенческие реакции в отношении приема лекарственных препаратов;
- 2) оценивающие как поведенческие реакции, так и барьеры, препятствующие высокой приверженности;
- 3) выявляющие исключительно эти барьеры;
- 4) диагностирующие факторы, повышающие приверженность к фармакотерапии;
- 5) в дополнение к факторам, повышающим приверженность, определяют и барьеры, нарушающие приверженность к врачебным рекомендациям (ВР) [6].

Согласно данным [7], при выборе опросника для диагностики приверженности к лечению следует оценивать количество вопросов теста (чем меньше — тем лучше), показатели внутренней согласованности и ретестовой надежности, чувствительности, специфичности, учитывать, для пациентов с какими заболеваниями тест был валидирован, диагностирует ли тест самоэффективность, определяет ли факторы (барьеры) неприверженности, принимается ли во внимание уровень грамотности тестируемых лиц.

Шкалы Мориски (MMAS-4 и MMAS-8)

Одним из наиболее известных и широко применяемых тестов по диагностике приверженности больных к лечению является 4-вопросная шкала Мориски-Грина — MMAS-4 (4-item Morisky Medication Adherence Scale) [8]. Явными достоинствами этой шкалы является ее простота, лаконичность и универсальность. Одно из названий 4-вопросной версии теста — “Опросник по приверженности

к лекарствам” — MAQ (The Medication Adherence Questionnaire). Шкала включает 4 вопроса, на которые предусмотрены ответы “да” или “нет”, о пропуске приема препаратов по причине забывчивости, улучшения или ухудшения самочувствия, небрежном отношении ко времени приема лекарств [9-11]. Несмотря на то, что шкала разрабатывалась для англоязычных пациентов с артериальной гипертонией (АГ), она была переведена на многие языки и валидирована для диагностики приверженности пациентов и с другими хроническими заболеваниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, депрессией, дислипидемией и др.

Следует подчеркнуть, что наиболее распространенный анонимный русскоязычный перевод данной версии шкалы Мориски является явно неудачным из-за наличия в вопросах отрицания и возникающей по этой причине возможности двоякого толкования ответов “да” и “нет” пациентов: “Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?”. К тому же, валидация перевода 4-вопросной шкалы Мориски-Грина на русский язык не проводилась.

Несмотря на указанные преимущества MMAS-4, чувствительность и специфичность, так же, как и показатель внутренней согласованности теста — альфа Кронбаха, — невелики и, по данным, указанным авторами, составляют 44% и 47%, соответственно, а альфа Кронбаха равна 0,61 [8]. Прогностическая способность этого теста, по мнению других исследователей, также невысока и оценивается лишь в 39,6% [12].

В связи с этим, в 2008г Morisky DE, et al. была разработана и апробирована у больных АГ 8-вопросная версия шкалы — MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale) [13].

Авторами обновленной версии шкалы было заявлено, что MMAS-8 обладает улучшенными показателями чувствительности и специфичности: 93% и 53%, соответственно; она продемонстрировала удовлетворительную согласованность с результатами предыдущей версии теста (коэффициент корреляции Пирсона равен 0,64, $p < 0,05$), а коэффициент внутренней согласованности для MMAS-8 составил 0,83. Следует отметить, что корректность применения коэффициента корреляции Пирсона для сравнения результатов оценки приверженности с помощью обеих шкал MMAS вызывает сомнение, т.к. результаты теста не являются непрерывными количественными переменными, что нарушает главное условие использования данного статистического критерия.

Шкала MMAS-8, так же, как и MAQ (MMAS-4), была переведена на другие языки (по утверждению авторов — на 80 языков мира) и валидирована у пациентов с нозологиями, отличными от АГ: остеопорозом, подагрическим артритом, СД 2 типа,

психическими заболеваниями и др. [13, 14]. Тем не менее, результаты ряда исследований не подтверждают высокие показатели чувствительности, специфичности и надежности MMAS-8, заявленные авторами теста. Так, по данным Sakthong P, et al., показатели чувствительности и отрицательной прогностической способности 8-вопросной версии шкалы Мориски у пациентов с СД 2 типа составляют всего 51% и 43%, соответственно [15]. Неудовлетворительные показатели внутренней согласованности и ретестовой устойчивости (показатели надежности теста) MMAS-8 подтверждаются и результатами других работ [16, 17].

По данным российских авторов, обе версии теста Мориски определяют общую поведенческую реакцию больных в отношении приема лекарственных препаратов, но не удовлетворительно диагностируют приверженность больного в отношении лечения тем или иным конкретным лекарственным препаратом [18, 19]. Подобные результаты были описаны и в работе [20], где была продемонстрирована крайне низкая внутренняя согласованность (альфа Кронбаха) теста Мориски у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагматизией.

В заключение описания самой популярной шкалы для оценки приверженности следует подчеркнуть, что MMAS защищена авторским правом, приобретение лицензии на ее использование очень дорого и строго контролируется юридической компанией MMAS Research LLC (MRL) D. Morisky & S. Trubof, что крайне ограничивает применение данной шкалы в научных исследованиях, публикациях (особенно зарубежных) и в РКП [21, 22]. Были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикацию не только оригинальных статей, в которых использовалась шкала Мориски, но и независимых систематических обзоров с метаанализом исследований, в которых приверженность определялась с помощью MMAS-8, особенно при наличии отрицательных результатов в отношении характеристик (чувствительность, специфичность, надежность, валидность) данной шкалы. Эти факты вызвали крайнее неодобрение мирового научного сообщества и последовавшую неофициальную рекомендацию исследователям для диагностики приверженности отдавать предпочтение другим опросникам [17, 23, 24].

Шкала Hill-Bone

Шкала Hill-Bone была разработана на африканском континенте для больных АГ, поэтому обладает наиболее высокой валидностью при оценке приверженности у темнокожих пациентов с АГ. Шкала включает 14 вопросов, распределенных на 3 субшкалы, и определяет поведение пациента в отношении приема антигипертензивных препаратов (9 вопросов), уменьшения количества потребля-

емой соли (3 вопроса), и посещения лечащего врача (2 вопроса) [25]. Ответы составлены по типу рейтинговой шкалы Ликерта и свидетельствуют о частоте приведенных в вопросах утверждений: “никогда”, “редко”, “иногда”, “всегда”.

Возможно использование только 9 вопросов первой субшкалы теста, содержащей вопросы о приверженности к приему лекарственных препаратов. Альфа Кронбаха для редуцированной шкалы составляла 0,68. Авторы валидировали шкалу с помощью MMAS-8 и получили низкую согласованность результатов обоих тестов (коэффициент согласованности каппа Коухена равен 0,39), а также абсолютно разочаровывающие данные по способности обоих тестов прогнозировать (через диагностику неприверженности) неконтролируемую АГ; полученные результаты, по сути, были случайны [26].

Учитывая специфику шкалы Hill-Bone, этот тест рекомендуется к использованию, главным образом, у пациентов с АГ.

Краткий лекарственный опросник (BMQ)

Краткий лекарственный опросник BMQ (Brief Medication Questionnaire) является универсальной шкалой, позволяющей диагностировать приверженность к приему конкретных лекарственных препаратов, а также потенциальные и фактические причины неприверженности [27]. При разработке этого опросника авторы ставили перед собой задачу создать лаконичный, чувствительный диагностический инструмент для определения различных видов приверженности. Следует отметить, что это один из немногих тестов, который позволяет определить не только пропуски в приеме лекарств, но и их избыточное употребление, т.е. приверженность >100%, которая также считается неудовлетворительной. Изначально опросник, как и многие другие, был разработан и апробирован у пациентов с АГ, затем валидирован для больных СД 2 типа, депрессией и другими хроническими заболеваниями [28].

BMQ включает 11 вопросов:

- 5 вопросов о соблюдении режима приема препаратов (для диагностики повторяющихся или спорадических эпизодов неприверженности, причем, как пропусков, так и “лишних” приемов препаратов);
- 2 вопроса, определяющие мнение больных об эффективности лекарственных препаратов и неудобствах, связанных с их приемом;
- 2 вопроса, диагностирующие проблемы, обусловленные необходимостью помнить о регулярном приеме препаратов;
- и дополнительные 2 вопроса о сложности для пациента вовремя получать рецепты и покупать лекарственные препараты.

Авторами позиционируются очень высокие показатели чувствительности этой шкалы для диа-

гностики повторяющихся эпизодов неприверженности — 80-100%. Эти данные были подтверждены результатами оценки приверженности с помощью таблиц с встроенными электронными чипами [29]. Вместе с тем, три блока вопросов (по режиму приема препаратов, мнения пациента о лекарственном лечении и необходимости помнить о приеме препаратов) делают затруднительным подсчет баллов опросника во время амбулаторного приема, где время ограничено. Поэтому BMQ не очень удобен в условиях амбулаторной РКП, а реализуем, скорее, в условиях стационарного лечения пациентов или в рамках научных исследований.

Шкала самоэффективности в применении лекарств (SEAMS)

Понятие “самоэффективности” (от англ. self-efficacy) трактуется, как уверенность в том, что человек может выполнить определенные действия для достижения желаемой цели. Самоэффективность позиционируется в качестве хорошего предиктора приверженности к лечению. Это послужило основой для разработки Шкалы самоэффективности в применении лекарств — SEAMS (The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale). Данный опросник был создан мультидисциплинарной командой и валидирован для оценки приверженности у пациентов с различными хроническими заболеваниями (АГ, СД 2 типа, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, дислипидемия и др.). SEAMS позволяет определить барьеры приверженности, особенно связанные с самим пациентом (самоэффективность).

Существует 2 версии опросника — полная, состоящая из 21 вопроса, и редуцированная, включающая 13 вопросов [30]. Ответы на вопросы приведены по подобию 3-мерной рейтинговой шкалы Ликерта (“определенно да”, “сомневаюсь”, “определенно нет”). Валидность и надежность теста также была подтверждена у людей с разным уровнем грамотности. Для 13-вопросной версии коэффициент внутренней согласованности альфа Кронбаха составил 0,89, показатели чувствительности и специфичности для шкалы SEAMS не приводятся [30].

Несмотря на достоинства опросника SEAMS, даже его сокращенная версия и интерпретация результатов не очень удобны для применения на амбулаторном приеме из-за времязатратности и относительной сложности подсчета баллов. В связи с этим тест, скорее, подходит для научных исследований, для которых перечисленные причины не являются препятствием.

Шкала репортирования приверженности к приему лекарств (MARS)

MARS (Medication Adherence Report Scale) — шкала по оценке приверженности, также имеющая 2 версии: 10- и 5-вопросную (MARS-10 и MARS-5), была разработана для диагностики приверженности

к фармакотерапии у людей с психическими заболеваниями. Вначале альфа Кронбаха для данной шкалы была определена равной 0,75, однако при последующем валидирующем исследовании, включавшем не только пациентов с шизофренией, но и с другими психическими заболеваниями, значение показателя внутренней согласованности снизилось до 0,6 [31, 32]. Показатели чувствительности и специфичности теста приведены не были.

Лаконичность теста обеспечила ему популярность и перевод на многие языки. Тем не менее, результаты исследований на валидность данного теста у пациентов с различными соматическими хроническими заболеваниями не однозначны [30]. Поэтому в настоящее время шкала рекомендуется для использования, преимущественно, в психиатрии.

Опросник удовлетворенности лекарственным лечением (MSQ)

Так же, как шкала MARS, опросник удовлетворенности лекарственным лечением — MSQ (Medication Satisfaction Questionnaire) был разработан для определения приверженности к антипсихотическим препаратам у больных шизофренией и валидирован именно для этой категории больных [33]. Тест включает один вопрос об удовлетворенности пациента получаемой антипсихотической фармакотерапией, ответы представлены в виде 7-рейтинговой шкалы Ликерта (варьируют от “полностью удовлетворен” до “полностью не удовлетворен”). При валидации опросника MSQ были выявлены высокие показатели ретестовой надежности и конвергентной валидности — обнаружена корреляция результата теста с соответствующими данными валидированных опросников [33].

Опросник восполнения лекарств и приверженности к ним (ARMS)

Опросник восполнения (приобретения/получения) лекарств и приверженности к ним — ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale), был разработан американскими исследователями. В окончательной версии шкала включает в себя 12 вопросов, разделенных на два блока: вопросы, относящиеся к соблюдению режима восполнения лекарственных препаратов и к регулярности их приема согласно врачебным рекомендациям. Альфа Кронбаха теста высокая и равна 0,814. Изначально ARMS был разработан и апробирован у пациентов с ишемической болезнью сердца. Тем не менее, при валидации и сравнении результатов теста с данными MMAS-8 у больных АГ, были получены удовлетворительные данные корреляционного анализа Спирмена. Кроме того, была продемонстрирована более высокая согласованность результатов ARMS с эффективностью контроля уровня систолического и диастолического АД, значительно превосходящая по этому показателю шкалу Мориски. Опросник

ARMS также позволяет установить основные барьеры приверженности к лечению. Тест был валидирован для пациентов с разным уровнем грамотности, и считается одним из самых надежных валидированных инструментов для диагностики приверженности, хотя и малоизвестным [34].

Российскими исследователями также был предложен ряд опросников для диагностики приверженности для русскоязычных пользователей

Шкала приверженности НОДФ

Шкала приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) включает в себя 4 вопроса, и предназначена для диагностики нескольких видов приверженности: потенциальной и фактической, преднамеренной и непреднамеренной, приверженности различных фаз лечения (начало терапии, длительное лечение). Полуколичественная шкала НОДФ также позволяет оценить степень нарушения приверженности: абсолютная приверженность — полное соблюдение ВР в отношении приема лекарственных препаратов; частичная приверженность — какое-либо изменение ВР по поводу приема препарата (дозы, кратности, времени и т.д.), частичная неприверженность — преждевременное прекращение приема препарата (нарушение фазы устойчивости к лечению) и абсолютная неприверженность — отказ начать терапию. Шкала НОДФ также позволяет выявить основные причины (барьеры) неполной приверженности к лечению [19]. Альфа Кронбаха шкалы НОДФ равна 0,77. Результаты шкалы НОДФ у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в приеме оральных антикоагулянтов, полностью совпадали с данными прямого врачебного опроса, и недостаточно согласовывались с оценкой приверженности по шкале Мориски — ММАС-8 (коэффициент Каппа Коухена равен 0,21). Тем не менее, при сравнении результатов интервьюирования и опросов при помощи шкал НОДФ и ММАС-8 было показано, что последняя не определила 40% абсолютно неприверженных к приему оральных антикоагулянтов пациентов. Это позволило выдвинуть предположение о том, что по отношению к диагностике приверженности к приему конкретного препарата ММАС-8 обладает недостаточной чувствительностью, а диагностирует, главным образом, общую поведенческую реакцию пациента в отношении приема лекарств. Показатели внутренней согласованности, специфичности шкалы НОДФ представлены не были [19].

Количественная оценка приверженности (КОП-25)

Данный опросник был одобрен к применению консенсусом Российского научного медицинского общества терапевтов. Как следует из названия, КОП-25 — это опросник, который включает в себя

25 вопросов. Для опросника предусмотрены 3 типа ответов, составленных по подобию рейтинговой шкалы Ликерта:

1) в зависимости от важности утверждения для респондента: от “совсем не важно” до “очень важно”;

2) в зависимости от сложности выполнения указанных мероприятий: от “очень сложно” до “совершенно не сложно”;

3) в зависимости от намерения пациента следовать описанным рекомендациям: от “ни за что не буду” до “обязательно буду”, соответственно.

Все ответы оценивались от 1 до 6 баллов. По предложенным формулам (алгоритм составления которых не описан) КОП-25 диагностирует 4 вида приверженности: приверженность к лекарственной терапии, к изменению образа жизни, к медицинскому сопровождению, и к лечению в целом [35]. Несмотря на название “количественный”, данный метод является, скорее, полуколичественным, как и большинство других шкал и опросников по приверженности, что отражается в заключительной оценке приверженности при помощи КОП-25: высокая, удовлетворительная, неудовлетворительная, не отличающейся от результатов других тестов. Кроме того, из-за достаточно большого количества вопросов, несмотря на разработку специальной электронной программы тестирования и обработки результатов, опросник является весьма времязатратным и не очень удобным для использования в условиях РКП. Характеристики внутренней и внешней валидности, а также показатели надежности и заявляемой универсальности теста не приводятся, поэтому оценить их не представляется возможным.

Отечественный опросник приверженности терапии

Лаконичный тест, окончательная версия которого включает 4 вопроса об особенностях поведенческой реакции пациента в отношении приема лекарств по аналогии со шкалой Мориски. На каждое утверждение предлагается 4 варианта ответа. Опросник полуколичественный, варианты ответов оцениваются от 0 до 3 баллов, что соответствует разным степеням приверженности к лечению: очень высокой, высокой, средней и низкой. Таким образом, опросник направлен, главным образом на диагностику общей приверженности к приему лекарственной терапии. Данный тест был разработан для пациентов с АГ, валидирован с помощью сравнительного анализа с результатами ММАС-4. Получена удовлетворительная согласованность результатов обоих тестов между собой, однако авторы отмечают отсутствие значимой корреляции со снижением уровня АД, как результатов своего опросника, так и данных, полученных с помощью ММАС-4 [36].

Заключение

В рамках одной публикации не представляется возможным рассмотреть все известные на сегодняшний день опросники и шкалы для диагностики приверженности к лечению. Тем не менее, анализируя изложенные выше преимущества и недостатки данного диагностического инструмента, можно сделать следующие выводы:

- ни один из известных в настоящее время опросников не лишен субъективизма;
- практически все опросники переоценивают приверженность пациентов к лечению, не полностью диагностируют неприверженность к терапии, нередко определяют лишь какой-то конкретный вид приверженности, некоторые не выявляют барьеры неприверженности;
- даже валидированные опросники при использовании у пациентов разных стран, с разными заболеваниями, демонстрируют различные показатели чувствительности, специфичности и надежности: от отличных до неудовлетворительных;

Литература/References

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva. WHO 2003 — 211 p. Available at https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97. doi:10.1056/NEJMra050100.
3. Nau DP. Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence. Source: <http://ep.yimg.com/ty/cdn/epill/pdcmpr.pdf>.
4. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation*. 2013;96(3):245-50. doi:10.1097/TP.0b013e31829b7571.
5. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. doi:10.1155/2015/217047.
6. Nguyen T-M, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):427-45. doi:10.1111/bcp.12194.
7. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc*. 2011;51(1):90-4. doi:10.1331/JAPhA.2011.09154.
8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care*. 1986;24:67-73. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
9. Lukina YV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Morisky-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-5. (In Russ.) Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):63-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
10. Kalashnikova MF, Bondareva IB, Likhodey NV. Commitment to the treatment in 2nd type diabetes mellitus: definition of the notion, modern methods of the treatment assessment by the patients. *Attending physician*. 2015;3:27-33. (In Russ.) Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий врач*. 2015;3:27-33.
11. Lukina YV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Clinician*. 2012;(2):41-9. (In Russ.) Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012;2:45-9. doi:10.17650/1818-8338-2012-6-2-41-49.
12. Pineiro F, Gil V, Donis M, et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten. Primaria*. 1997;19 (7):372-4.
13. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
14. Cuevas CI, Penate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *Int J Clin Health Psychol*. 2015;15:121-9. doi:10.1016/j.ijchp.2014.11.003.
15. Sakthong P, Chabunthom R, Charoevisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009;43:950-7. doi:10.1345/aph.1L453.
16. Okello S, Nasasira B, Muir AN, Muyingo A. Validity and Reliability of a Self-Reported Measure of Antihypertensive Medication Adherence in Uganda. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158499. doi:10.1371/journal.pone.0158499.
17. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187139. doi:10.1371/journal.pone.0187139.
18. Martsevich SYu, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable

- ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):776-86. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):776-86. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
19. Martsevich SYu, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
 20. Arnet I, Metaxas C, Walter PN. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(2):271-7. doi:10.1111/jep.12303.
 21. JMIR Publications. What is your policy regarding access to critical research tools and instruments (eg, questionnaires)? 2018. Available at <https://jmir.zendesk.com/hc/en-us/articles/360000547811>.
 22. Park SP, Lee EYJ. How should medical researchers respond to false copyright infringement claims? *Sci Ed*. 2019;6(2):137-41. doi:10.6087/kcse.174.
 23. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196138. doi:10.1371/journal.pone.0196138.
 24. Marcus A. Pay up or retract? Survey creator's demands for money rile some health researchers. Washington, DC: ScienceMag.org; 2017. Available at <https://www.sciencemag.org/news/2017/09/pay-or-retract-survey-creators-demands-money-rile-some-health-researchers>.
 25. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90-6. doi:10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x.
 26. Koschack J, Marx G, Schnakenberg J, et al. Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(6):299-306. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.011.
 27. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24. doi:10.1016/s0738-3991(98)00107-4.
 28. Rickles NM, Svarstad. Relationships between multiple self-reported nonadherence measures and pharmacy records. *Res Social Adm Pharm*. 2007;3:363-77. doi:10.1016/j.sapharm.2006.11.001.
 29. Warren SR, Raisch DW, Campbell HM, et al. Medication adherence assessment in a clinical trial with centralized follow-up and direct-to-patient drug shipments. *Clin Trials*. 2013;10(3):441-8. doi:10.1177/1740774511410331.
 30. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas*. 2007;15(3):203-19. doi:10.1891/106137407783095757.
 31. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42:241-7. doi:10.1016/s0920-9964(99)00130-9.
 32. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res*. 2008;100:53-9. doi:10.1016/j.schres.2007.10.029.
 33. Vernon MK, Revicki DA, Awad AG, et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2010;118:271-8. doi:10.1016/j.schres.2010.01.021.
 34. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
 35. Nikolaev NA, Skirdenko YP, Zhrebilov VV. Quantitative assessment of treatment adherence in clinical medicine: Protocol, procedure, interpretation. *Quality clinical practice*. 2016;1:50-9. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. *Качественная клиническая практика*. 2016;1:50-9.
 36. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD. Domestic questionnaire of adherence to therapy: testing and application in outpatient practice. *Systemic hypertension*. 2014;2:13-6. (In Russ.) Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;2:13-6.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Согласно современным клиническим рекомендациям, тактика обследования и лечения конкретного пациента со стабильной ишемической болезнью сердца зависит от прогноза заболевания. Несмотря на то, что известно множество прогностических моделей и индексов, единого подхода к стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца в настоящее время не существует. В статье представлен литературный обзор основных существующих прогностических моделей и индексов с учетом их возможностей и ограничений.

Ключевые слова: обзор, хроническая стабильная ишемическая болезнь сердца, прогноз, стратификация риска, сердечно-сосудистые осложнения, прогностические шкалы, модели, индексы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/03-2020

Рецензия получена 16/04-2020

Принята к публикации 07/05-2020



Для цитирования: Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2528. doi:10.15829/1728-8800-2020-2528

Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models

Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

According to modern clinical guidelines, the strategy of examination and treatment of a patient with stable coronary artery disease depends on the prognosis. Despite the great number of prognostic models and scores, there is currently no unified approach for cardiovascular risk stratification. The article provides a literature review of the main current prognostic models and scores, taking into account their effectiveness and limitations.

Key words: review, stable coronary artery disease, prognosis, risk stratification, cardiovascular events, prognostic score, models.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 27/03-2020

Revision Received: 16/04-2020

Accepted: 07/05-2020

For citation: Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu. Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2528. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2528

Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, КТ — конечная точка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОС ЛКА — основной ствол левой коронарной артерии, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, CALIBER — Cardiovascular disease research using Linked BEspoKE studies and Electronic Health Records, SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery.

Введение

Попытки разработки прогностических индексов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) предпринимались неоднократно как зару-

бежными, так российскими учеными. Для создания надежных моделей и индексов стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требует наличия достаточно большой и репрезентативной

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 793-92-63

[Толпыгина С. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с. и руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

когорты пациентов и длительного периода наблюдения. Чаще всего такие выборки формируются на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ), а в последние годы — на основе регистров и электронных баз данных. Наиболее ранние модели были созданы в 70–80-е гг прошлого века; вместе с тем, и в настоящее время продолжают разрабатываться новые методы, поскольку подходы к лечению больных со стабильной ИБС меняются, что привело к повышению порога высокого риска ССО в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013г с 2% до 3% ежегодной смертности [1]. На сегодняшний день единого метода расчета риска смерти и ССО при стабильной ИБС не существует. Известные из литературы индексы, шкалы и модели сгруппированы по основному используемому диагностическому методу.

Данные коронароангиографии (КАГ)

В 1994г была предложена стратификация риска в зависимости от количества пораженных артерий: 1-, 2-, 3-сосудистое или поражение основного ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА) с учетом клинических данных [2]. Данные регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study) подтвердили сохраняющуюся полезность этой простой классификации [3]. Многочисленные исследования привели к очевидному выводу, что проксимальные коронарные стенозы более важны для прогноза, чем дистальные поражения. Эта концепция является основой “оценки опасности” [4], в которой прогностическая значимость поражений коронарных артерий (КА) зависит от локализации стеноза внутри сосуда. Созданный в 1996г индекс поражения КА учитывает информацию о тяжести и местоположении поражения с прогнозными весами в диапазоне от 0 (без поражения КА) до 100 (95% поражение ОС ЛКА) [5]. Индекс был разработан путем анализа взаимосвязи между расположением поражений и риском от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, получавших лекарственную терапию. Этот индекс позволяет стратифицировать пациентов, которые, по-видимому, могут получить пользу от реваскуляризации для улучшения выживаемости. Разработанный прогностический индекс, рассчитываемый по 100-балльной шкале на основании данных КАГ об обширности поражения коронарного русла, используется и поныне [5], однако требует проведения КАГ и валидирован для пациентов, получавших лечение, принципиально отличавшееся от современного. В первую очередь, это отсутствие статинов и внутрисосудистых методов реваскуляризации.

Такие шкалы, как Euro SCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) и различные варианты шкалы SYNTAX (SYNTAX-Based Anatomical Risk Scores) [6–8], были разработаны для

пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ) и применяются для принятия решения о тактике реваскуляризации миокарда в зависимости от риска, связанного с вмешательством в краткосрочном и среднесрочном периодах, но при этом имеют весьма ограниченный спектр применения. Так, они неприменимы для пациентов, которым не проведены КАГ и реваскуляризация. Клиническая шкала SYNTAX (Clinical SYNTAX Score — SYNTAX-Based Clinical Risk Scores), включающая помимо ангиографических характеристик еще 3 переменные — возраст, клиренс креатинина и фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), позволяет прогнозировать 1-летний риск смерти и ССО после проведения ЧКВ у пациентов с поражением ОС ЛКА или 3-сосудистым поражением [7]. Комбинированная шкала SYNTAX Score II (2012), учитывающая anatomical SYNTAX score (ангиографические характеристики), возраст, пол, клиренс креатинина, ФВ ЛЖ, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и периферического атеросклероза, позволяет прогнозировать долгосрочный (4-летний) риск смерти после проведения ЧКВ или АКШ у пациентов с поражением ОС ЛКА или 3-сосудистым поражением [8] и превосходит более ранние модели. Однако ни одна шкала не прогнозирует риск у конкретного пациента.

Клинико-anamnestические данные и результаты неинвазивных методов исследования

В 2005г была предложена модель прогнозирования 5-летнего риска смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов со стабильной ИБС. Модель была создана на основании данных двойного слепого исследования ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), включавшего 7665 больных ИБС, подтвержденной данными КАГ и положительным результатом пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) или сцинтиграфией миокарда, со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК), получающих лекарственную терапию, которые были рандомизированы на дополнительный прием нифедипина-GITS 30–60 мг/сут. или плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 4,9 лет. Конечной точкой (КТ) являлись наступление смерти или развитие острого ИМ (ОИМ) или инсульта. Однако применимость данной модели для стратификации риска во всей популяции больных стабильной ИБС рядом авторитетных ученых подвергается сомнению. Действительно, она была разработана на рафинированной выборке больных, отобранных в клиническое исследование, куда не включались пациенты, перенесшие ИМ или реваскуляризацию миокарда в течение 3 мес. до отбора в исследование,

или те, кому планировалось ее проведение в ближайшее время, а также имевшие симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФВ ЛЖ <40% [9].

Несмотря на высокую прогностическую значимость результатов КАГ, ее рутинное проведение больным стабильной ИБС не оправдано, а поскольку отбор кандидатов на нее должен осуществляться на основании стратификации риска ССО на этапе клинического и неинвазивного инструментального обследования, то для использования в широкой клинической практике наиболее востребованы именно клиничко-инструментальные шкалы.

Существует целый ряд индексов, в т.ч. интегральных, построенных на основании результатов ПДФН, расчет которых позволяет определить прогноз больных стабильной ИБС. Среди них наиболее известен индекс Дьюка, который позволяет стратифицировать пациентов на группы риска смерти от ССО [10]. Диагностический индекс центра профилактической медицины (ИЦПМ) используется для оценки тяжести поражения КА и развития ССО, а также необходимости в проведении процедур реваскуляризации [11, 12]. Существует еще ряд индексов, в которых вместе с показателями ПДФН учитываются факторы риска ССЗ — возраст, пол, уровень липидов, статус курения, наличие артериальной гипертензии (АГ) и т.д. [13, 14]. В шкале, предложенной Lauer MS, et al. [15], учитываются клинические показатели (возраст, пол, история курения, наличие АГ, сахарного диабета (СД) или типичной стенокардии), а также наличие частой желудочковой экстрасистолы в периоде восстановления, что обеспечивает лучшую способность этой шкалы идентифицировать пациентов низкого риска с ежегодной смертностью <1%. Однако недостатки, имеющиеся у каждого индекса, ограничивают их широкое применение. Например, ряд интегральных индексов учитывает депрессию сегмента ST, которая не всегда возникает во время проведения ПДФН [11], индекс Дьюка малоприменим у пожилых пациентов [12]. Кроме того, ПДФН могут быть выполнены далеко не всем пациентам со стабильной ИБС из-за наличия противопоказаний; при этом наиболее тяжелые пациенты оказываются неохваченными стресс-тестами, а сам факт проведения ПДФН у больных ИБС является благоприятным прогностическим фактором, что хорошо иллюстрируется результатами исследования, в котором положительный результат стресс-теста не оказывал достоверного влияния на риск смерти и развития ОИМ, а при его невыполнении относительный риск смерти и ОИМ достоверно возрастал в 4,4 раза [16].

В результате проведенного в 2003г анализа результатов исследования TIBET (Total Ischemic Burden European Trial) было установлено, что у пациентов со стабильной ИБС и положительным ре-

зультатом ПДФН наибольшей прогностической ценностью в отношении риска смерти от ССЗ, развития нефатального ИМ и нестабильной стенокардии в течение 2 лет оказались перенесенный ИМ и АКШ в анамнезе. Также отрицательно влияли на прогноз наличие признаков гипертрофии левого желудочка на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя, увеличение размеров левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и время до достижения депрессии сегмента ST >1 мм при проведении ПДФН, тогда как выраженность депрессии сегмента ST не имела прогностической значимости [17]. В итоге была создана таблица для прогнозирования вероятности развития комбинированной КТ в течение 2 лет. Данная модель имеет ограничения в экстраполяции на всю популяцию больных стабильной ИБС, поскольку исследуемая когорта пациентов не включала пациентов, которым планировалась реваскуляризация, больных с выраженной ХСН или любым тяжелым сопутствующим заболеванием, требующим лечения, в т.ч. хронической почечной недостаточностью (ХПН) с уровнем креатинина >200 ммоль/л, печеночной недостаточностью, неконтролируемой АГ, а также пациентов с наличием противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов и/или нифедипина. К ограничениям исследования можно отнести и короткий срок наблюдения — 2 года, из чего следует, что данная модель применима для краткосрочного прогнозирования риска ССО у больных стабильной ИБС и подтвержденной ишемией и не применима для пациентов, которым невозможно проведение ПДФН.

В 2004г была изучена прогностическая значимость результатов стресс-теста со сцинтиграфией миокарда у 455 больных стабильной стенокардией [18] для выбора тактики лечения и решения вопроса о направлении на КАГ и реваскуляризацию. Смертность за 6 лет наблюдения составила 20%. При многофакторном анализе независимыми предикторами смерти от ИБС явились: возраст, мужской пол, курение, СД, ХСН, обратимые и стойкие нарушения перфузии или накопления изотопа. К группе высокого риска были отнесены пациенты с многососудистым поражением, которым показано проведение реваскуляризации миокарда; к группе наименьшего риска — пациенты с отрицательным результатом теста, которым не требуется проведение КАГ и реваскуляризации; к группе промежуточного риска — пациенты с нарушением перфузии в бассейне одной КА, у которых показания к проведению КАГ и реваскуляризации должны определяться индивидуально с учетом дополнительных признаков. К недостаткам данного способа стратификации риска можно отнести необходимость проведения сложного и дорогостоящего метода исследования — стресс-теста со сцинтиграфией миокарда.

На основании результатов исследования IONA (Impact Of Nicorandil in Angina study) в 2004г была разработана модель, прогнозирующая риск смерти от любой причины в течение 1,5 лет у больных стабильной ИБС [19, 20]. В исследование было включено 5047 пациентов с подтвержденной ИБС — ИМ, АКШ в анамнезе, ПДФН, КАГ. Первичной КТ считали смерть от ИБС, нефатальный ИМ, госпитализацию по поводу прогрессирования стенокардии. Вторичная КТ — смерть от ИБС и нефатальный ИМ. Наибольшую предсказательную ценность в отношении вероятности развития КТ показали наличие стенокардии III и IV ФК, возраст, ИМ в анамнезе. Развитие вторичной КТ ассоциировалось с наличием признаков гипертрофии левого желудочка на ЭКГ и курением. В итоге для стратификации риска развития смерти и ССО в течение 1,5 лет были разработаны прогностические шкалы, которые включали от 6 до 9 показателей, отобранных в результате логистической регрессии; однако эти шкалы не были валидированы на других когортах больных и не позволяют прогнозировать риск ССО в отдаленном периоде [19, 20].

В 2006г на основании результатов исследования Euro heart (Euro heart survey of stable angina: prospective observational study), включившего 3031 амбулаторного пациента с недавно (в течение 1 года) диагностированной стабильной стенокардией (за исключением пациентов с ИМ в анамнезе), предшествовавшей реваскуляризацией миокарда, кардиалгиями некоронарного генеза или госпитализированных в стационар с диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС) после обращения к врачу, был разработан индекс, прогнозирующей риск смерти от любой причины и нефатального ИМ в течение 1,5 лет. При его расчете, помимо характеристик тяжести и течения ИБС и признаков поражения миокарда, учитывается наличие коморбидных заболеваний — АГ, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, хронический гепатит или цирроз печени, периферический атеросклероз, аневризма аорты, ХПН, ХОБЛ, хронические воспалительные ревматические, онкологические заболевания, СД. Следует учитывать, что шкала риска строилась на основании данных, полученных в общей выборке >3 тыс. больных с впервые диагностированной стенокардией, из которых только у 1/3 диагноз был подтвержден КАГ [16].

Разработанный и запатентованный в 2009г способ прогнозирования течения ИБС [21] включал данные неинвазивных методов исследования, таких как ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, ПДФН, анализ variability ритма сердца, сигнал-усредненную ЭКГ, определение дисперсии интервала QT с выделением поздних потенциалов желудочков, временным и спектральным анализом. На основании результатов поэтап-

ного исследования рассчитывается вероятность благоприятного или неблагоприятного течения ИБС с использованием длины векторов вариантов течения ИБС и, соответственно, осуществляется прогнозирование вероятности высокого или низкого риска смерти пациентов. Анализ этого способа прогнозирования риска выявил ряд недостатков: валидация метода была проведена на рафинированной выборке больных ИБС — участников РКИ, которая не отражала характеристики реальной популяции больных ИБС, а заявленный метод не мог быть использован для стратификации риска без владения авторской компьютерной программой.

Большой интерес представляет исследование [22] (2012), в которое было включено 503 больных стабильной формой ИБС, находившихся на стационарном лечении, 23% из которых составили женщины, а продолжительность наблюдения — 5,4 года. Почти 2/3 пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе перенесенный ОИМ и процедуры реваскуляризации, однако только у 70% включенных больных диагноз ИБС был верифицирован КАГ. Создание прогностической шкалы для оценки долгосрочного риска развития ССО не являлось самоцелью работы, но использовалось для оценки влияния на прогноз планового ЧКВ и изучения прогностической значимости ряда лабораторных показателей, ассоциирующихся с тромбозами. Было выявлено 8 независимых предикторов ССО: наличие стенокардии II-III ФК и постинфарктного кардиосклероза, поражение трех основных КА либо ОС ЛКА, сопутствующие проявления атеротромбоза в церебральном и периферическом сосудистых бассейнах (анамнез инсульта/ТИА, низкие либо высокие значения лодыжечно-плечевого индекса), избыточная масса тела (индекс массы тела $\geq 31,6$ кг/м²), нарушение функции почек (клиренс креатинина <67 мл/мин) и наличие в анамнезе эрозивного гастрита. В результате была создана шкала риска развития обострений атеротромбоза (сосудистая смерть, ОКС, инсульт/ТИА) и необходимости в проведении реваскуляризации у больных стабильной ИБС. Было установлено, что выполнение плановых процедур ЧКВ у больных стабильной ИБС на фоне оптимальной медикаментозной терапии в целом не улучшало прогноз, а у лиц, относящихся к категории низкого клинического риска по разработанной шкале, даже ухудшало как в отношении тромботических осложнений, так и в потребности в повторной реваскуляризации. Следует учитывать особенности изученной когорты: к критериям исключения относились стенокардия и ХСН IV ФК, заболевания, требующие постоянного приема противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, невозможность назначения антиагрегантной терапии, тяжелые сопутствующие заболевания. Также

всем больным при включении в исследование проводился подбор оптимальной медикаментозной терапии препаратами с доказанным благоприятным влиянием на прогноз. Кроме того, шкала хорошо разграничивала пациентов высокого и низкого, но не умеренного риска.

Комбинированные шкалы

В 1994г по результатам исследования CASS была предложена модель, прогнозирующая риск смерти от любой причины в течение 12 лет на основании данных КАГ (число пораженных сосудов, поражение передней межжелудочковой ветви ЛКА), возраста, ИМ и СД в анамнезе, ФВ ЛЖ, симптомов ХСН [3], для которой характерны все ограничения, применимые для моделей, разработанных на рафинированных популяциях в рамках клинических исследований. Клинические шкалы SYNTAX [3] и SYNTAX Score II [4] описаны выше.

В 2012г на основании данных 4-летнего наблюдения за всей когортой больных регистра пациентов с хронической ИБС (ПРОГНОЗ ИБС) и проведения многомерного регрессионного анализа были выявлены факторы, имевшие наибольшую прогностическую значимость в отношении вероятности развития первичной КТ (фатальных и нефатальных ССО), которые образовали новую балльную шкалу риска [23]. Это наличие жалоб на одышку, признаки нестабильности течения ИБС в течение 3 мес., потребность в приеме диуретиков до госпитализации, наличие стеноза любого клапана, зон гипокимизации левого желудочка по данным ЭхоКГ. Однако данная шкала была разработана для пациентов с подозрением на хроническую ИБС (у 17% лиц диагноз ИБС не был подтвержден) и позволяет на основе клинико-анамнестических и инструментальных данных выявлять пациентов с высоким и низким риском, но плохо различает пациентов с умеренным риском ССО. Кроме того, в ней не учитывается характер порока сердца (врожденный, ревматический и атеросклеротический) и вид пораженного клапана (аортальный, митральный, трикуспидальный), что снижает ее прогностическую ценность.

Шкала, предложенная в 2004г, учитывает наличие коморбидной патологии (ХПН, ХОБЛ, заболевания периферических артерий) и позволяет предсказать смерть от любой причины в течение 13 лет у больных ИБС с ангиографически подтвержденной ИБС — стеноз одной и более КА >75% [24].

Особенностью когорты, сформированной с целью проверки валидности индекса Charlston [25] у больных стабильной ИБС, предназначенного для оценки влияния коморбидных заболеваний на прогноз в данной когорте, являлось то, что в отличие от большинства РКИ наличие у пациента сопутствующих заболеваний не препятствовало его включению

в исследование. В исследование было включен 1471 пациент со стабильной ИБС и наличием стеноза >75% одной или более КА, выявленного при КАГ в период с 1985 по 1989гг. Длительность наблюдения составила 13,6 лет. Итогом работы стало создание ИБС-специфичного индекса коморбидности, который в отличие от индекса Charlston не включал в себя перенесенный ИМ и застойную сердечную недостаточность как проявление и осложнение основного заболевания — ИБС, а также еще 8 заболеваний, входящих в индекс Charlston, не имевших прогностической значимости, в т.ч. язвенная болезнь желудка, лимфома, заболевания соединительной ткани, но были добавлены статус курения и АГ. В новой шкале изменилось прогностическое значение СД, ХОБЛ, атеросклероза периферических сосудов и заболеваний почек. Прогностическое значение гиперлипидемии отсутствовало, а ФВ ЛЖ сохранялось. ИБС-специфичный индекс достоверно коррелировал с риском смерти от всех причин. Новый индекс превосходил индекс Charlston по точности прогнозирования риска смерти, поскольку стал его модификацией для пациентов со стабильной ИБС и подтвердил важное прогностическое значение коморбидной патологии у больных ИБС, особенно старшего возраста. Однако ИБС-специфичному индексу коморбидности также свойственен ряд ограничений, описанных самими авторами, в т.ч. использование ретроспективных данных, взятых из историй болезни, что сопряжено с погрешностями в верификации диагнозов сопутствующих заболеваний из-за отсутствия единого протокола для записи жалоб, анамнеза, и клинической картины заболеваний. Кроме того, данный индекс не был валидирован на других выборках больных и не получил широкого распространения.

Значительный интерес представляет международная модель прогнозирования риска развития рецидива ССЗ, разработанная в 2012г на основании данных международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [26], включившего 49689 амбулаторных пациентов из разных стран и континентов с установленными ССЗ. Модели прогнозирования риска развития ССО оценивались на основании результатов 2-летнего наблюдения. Прогностическая модель создавалась на основании данных 33419 участников, случайным образом отобранных из всей когорты. Оставшиеся участники исследования послужили контрольной группой, на которой проводилась внутренняя валидация модели риска. Число пораженных атеросклерозом бассейнов (коронарный, церебральный, периферический) с клиническими проявлениями, СД, курение, низкий индекс массы тела, фибрилляция предсердий в анамнезе, ХСН и любых сердечно-сосудистых событий, произошедших в течение 1 года до включения в регистр,

ассоциировались с повышенным риском развития последующего ССО. Терапия статинами, ацетилсалициловой кислотой была достоверно связана со снижением риска развития ССО. Валидность модели прогнозирования риска ССО была протестирована на оставшихся 16270 участниках регистра. Риск сердечно-сосудистой смерти в контрольной подгруппе определялся тем же набором факторов риска. Простые алгоритмы были разработаны для прогнозирования общих ССО и для сердечно-сосудистой смерти у амбулаторных больных с установленным диагнозом атеротромботического заболевания в течение 2 лет [26]. К сильным сторонам этого исследования относят большой размер выборки, сформированной из пациентов обычной амбулаторной практики, участие многих стран и достаточно разнородную когорту больных с поражением различных сосудистых бассейнов. Однако у исследования есть и ограничения: отсутствовало централизованное определение уровня липидов крови, натрий-уретического пептида, С-реактивного белка. Кроме того, не учитывались такие исходы, как нефатальные ишемические эпизоды (ОИМ, инсульт/ТИА). Успешная валидация модели проведена в пределах одной когорты пациентов, но не на альтернативных выборах.

В 2014г была опубликована статья с описанием прогностических моделей риска смерти от всех причин и коронарной смерти + нефатального ИМ, созданных на основании анализа данных 102023 пациентов со стабильной ИБС из Британской медицинской электронной базы CALIBER (CARDiovascular disease research using LInked BEspoke studies and Electronic Health Records) [27]. В эту шкалу были включены социально-демографические данные, фенотип ИБС в последние 6 мес., факторы риска ССЗ; ХСН, периферический атеросклероз, фибрилляция предсердий, острые нарушения мозгового кровообращения, не сердечно-сосудистые заболевания — хроническая болезнь почек, ХОБЛ, рак, хронические заболевания печени; биомаркеры (частота сердечных сокращений, уровень креатинина, количество лейкоцитов в крови, содержание гемоглобина). Целый ряд клинических факторов, включенных в данные модели (социальная депривация, мерцательная аритмия, рак, болезнь печени, депрессия, тревожность и уровень гемоглобина) ранее не включались в прогностические модели для стабильной ИБС. В итоге на сайте в свободном доступе представлены в виде работающего онлайн-калькулятора 2 модели риска 5-летней общей смертности и нефатального ИМ + коронарной смерти, согласно значениям которого можно стратифицировать пациента на категории низкого (<5%), умеренного (6-14%) и высокого (>15%) риска для выбора кандидатов на реваскуляризацию. Калькулятор риска

доступен онлайн (www.caliberresearch.org/model). Создание двух отдельных калькуляторов для расчета риска смерти от всех причин и нефатального ИМ или коронарной смерти обусловлено значительным различием их рисков, а лучший образ действий в плане стратификации риска и выбора приоритетов в тактике обследования и лечения требует оценки как общей смертности, так и коронарной заболеваемости, и смертности. Авторы предлагают применять прогностические модели CALIBER в электронных медицинских картах в клинической практике. Для шкалы была проведена внутренняя и внешняя валидация. Внешняя валидация проводилась на базе данных РКИ ACRE (Appropriateness of Coronary Revascularisation), изучавшем влияние реваскуляризации на 7,5-летний прогноз у 4020 пациентов с ИБС. С-индекс для внешней валидации составил 0,735 для общей смертности и 0,718 для нефатального ИМ и коронарной смерти, однако, как и в случае с любой прогностической моделью, необходима дальнейшая валидация с использованием внешних когорт и рекалибровка для разных популяций и периодов времени.

До настоящего времени в доступной литературе не описано шкал или индексов, позволяющих стратифицировать пациентов со стабильной ИБС на группы риска в различные временные периоды, что может быть связано с изменением прогностической значимости входящих в них компонентов. Косвенное подтверждение данного предположения можно найти в опубликованных в 2015г результатах анализа РКИ EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients study), включавшего 10568 пациентов с ОИМ с подъемом (n=4943) и без подъема сегмента ST (n=5625), в котором изучали влияние на прогноз антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ОКС. Статистический вес ряда факторов, вошедших в прогностическую шкалу, созданную по результатам 1-летнего наблюдения, при 2-летнем наблюдении изменился, в итоге, шкалы, прогнозирующие 1-летний и 2-летний риск смерти после выписки из стационара у пациентов после перенесенного ОКС (отдельно для ОИМ с подъемом ST и ОКС без подъема ST), различаются как по компонентам, так и по прогностической значимости [28].

На основании результатов 4- и 7-летнего наблюдения пациентов регистра ПРОГНОЗ ИБС (n=641), которым была проведена КАГ, нами была разработана расширенная клинико-инструментальная балльная прогностическая шкала оценки риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, острого ИМ, инсульта, реваскуляризации любого сосудистого бассейна, включающая следующие признаки: нестабильность течения ИБС в тече-

ние последних 3 мес., инсульт в анамнезе, ХОБЛ/бронхиальная астма или ХПН, ХСН III или IV ФК, жалобы на одышку, прием диуретиков до госпитализации, ЧСС >90 уд./мин по ЭКГ, атеросклеротический аортальный стеноз по ЭхоКГ, ФВЛЖ 40-60% по ЭхоКГ, диастолическая дисфункция по ЭхоКГ. Предсказательная ценность предложенной шкалы стратификации риска оказалась высокой как в отношении риска развития первичной КТ, общей смерти и вторичной КТ (компоненты первичной КТ + реваскуляризация любого сосудистого бассейна) как через 4, так и через 7 лет наблюдения. Чувствительность и специфичность шкалы составили 95% и 96% для общей смертности, 92% и 97% для первичной КТ и 96% и 96% для вторичной КТ, а площадь под ROC-кривой (Area under curve, AUC) равна 0,98-0,99, что свидетельствует о высокой точности прогнозирования. В результате внутренней валидации шкалы методом скользящего контроля ее предсказательная способность оказалось несколько ниже (AUC 0,96 vs 0,98), но вполне удовлетворительной для целей оценки прогнозируемых исходов. Ретроспективный анализ с применением этой шкалы показал, что проведение реваскуляризации КА на любом этапе наблюдения улучшало прогноз, т.е. снижало смертность и вероятность

нефатальных ССО, только у пациентов высокого риска, согласно балльной оценке.

Заключение

Произошедшие в последние десятилетия существенные изменения в тактике лечения благоприятно сказались на прогнозе больных ИБС в развитых странах, что привело к изменению критерия высокого риска по уровню ежегодной смертности при стабильной ИБС с 2% до 3%, итогом чего стало моральное устаревание целого ряда прогностических шкал и индексов. Кроме того, большинство существующих в настоящее время моделей прогнозирования риска ССО строго фиксированы по времени прогнозирования риска и не всегда применимы ко всей когорте больных, если базируются на данных клинических исследований, а модели, созданные на основе данных крупных регистров (таких как REACH) или электронных баз данных (CALIBER), требуют дальнейшей валидации с использованием внешних когорт и рекалибровки для разных популяций и периодов времени.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
2. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89:2015-25. doi:10.1161/01.cir.89.5.2015.
3. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;(90)6:2645-57. doi:10.1161/01.cir.90.6.2645.
4. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1055-63. doi:10.1016/s0735-1097(85)80005-x.
5. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;5(27):1007-19. doi:10.1016/0735-1097(96)87733-3.
6. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;(1)2:219-27.
7. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012;(33)24:3098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehs295.
8. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;(381)9867:639-50. doi:10.1016/s0140-6736(13)60108-7.
9. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ*. 2005;(331)7521:869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.
10. Mark DB, Shaw L Jr, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;(325)12:849-53. doi:10.1056/nejm199109193251204.
11. Koltunov IE, Mazayev VP, Martsevich SYu. A comprehensive evaluation of the results of exercise stress on the treadmill to stratify patients into risk groups. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;3:53-8. (In Russ.) Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003;2(3):53-8.
12. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Malysheva AM, et al. Role of selected parameters and integral indices of treadmill test in the assessment of complication risk among patients with chronic coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(2):44-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Малышева А.М. и др. Роль отдельных показателей и интегральных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(2):44-52. doi:10.15829/1728-8800-2012-2-44-52.

13. Lipinski M, Froelicher V, Atwood E, et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2002;(143)4:650-8. doi:10.1067/mhj.2002.120967.
14. Fearon WF, Gauri J, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2002;(25)3:117-22. doi:10.1002/clc.4960250307.
15. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med*. 2007;(147)12:821-8. doi:10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00001.
16. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;(332)7536:262-7. doi:10.1136/bmj.38695.605440.ae.
17. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*. 2003;(24)6:532-40. doi:10.1016/s0195-668x(02)00820-5.
18. Elhendy A, Schinkel FL, van Domburg RT, et al. Risk stratification of patients with angina pectoris by stress 99mTc-tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2005;(46)12:2003-8.
19. IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J*. 2005;(150)4:689. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.040.
20. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;(295)12:1404-11. doi:10.1001/jama.295.12.1404.
21. Pozdniakov NV, Tatarchenko IP, Soloviev KV. Instrumental assessment of risk factors in the prediction of cardiac events in ischemic heart disease. *Functional diagnostics*. 2010;3:19-22. (In Russ.) Позднякова Н.В., Татарченко И.П., Соловьева К.В. Инструментальная оценка факторов риска в прогнозе кардиальных событий при ишемической болезни сердца. *Функциональная диагностика*. 2010;3:19-22.
22. Komarov AL, Ilyushchenko TA, Shakhmatova OO, et al. Comparative Efficacy of Conservative and Invasive Treatment of Patients With Stable Form of Ischemic Heart Disease (According to Results of Five Year Prospective Study). *Kardiologiya*. 2012;52(8):4-14. (In Russ.) Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнение эффективности консервативного и инвазивного лечения больных стабильной ИБС (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология*. 2012;52(8):4-14.
23. Tolpygina SN, Martsevich SY, Gofman EA, Deev AD. Novel Scale for Long-Term Prognostication of Risk of Death and Nonfatal Cardiovascular Complications in Patients From the PROGNOSIS-IHD Registry. *Kardiologiya*. 2016;6(56):12-7. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Деев А.Д. Новая шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных из регистра "прогноз ИБС" в отдаленном периоде. *Кардиология*. 2016;6(56):12-7. doi:10.18565/cardio.2016.6.12-17.
24. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;(43)4:576-82. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;(40)5:373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
26. Wilson PWF, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
27. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-52. doi:10.1093/eurheartj/ehu533.
28. Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care*. 2015;(4)6:509-17. doi:10.1177/2048872614554198.

Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации

Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Горный Б. Э., Драпкина О. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести аналитический обзор исследований и рекомендаций международной практики по реализации мер популяционной профилактики, направленных на коррекцию потребления алкоголя, и выделить рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения комплекс мер с доказанной эффективностью и потенциалом их внедрения в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Поиск соответствующей информации проводился в научных базах данных PubMed, Science Citation Index, Scopus, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews. В обзор включены систематические и несистематические исследования мер, связанных с потреблением алкоголя. Оценка эффективности выделенных мер проводилась по следующим критериям: изменение поведения (потребления/продаж/уровня); динамика заболеваемости (обращаемости); динамика смертности.

Результаты. Согласно данным международного опыта популяционной профилактики, эффективными мерами, которые могут быть внедрены в РФ, являются: снижение предельного уровня алкоголя в крови при управлении транспортным средством, увеличение минимального возраста для употребления алкоголя, полный запрет на рекламу алкогольных напитков, а также дальнейшее увеличение акцизов.

Заключение. РФ достигла значительных успехов на пути внедрения мер, направленных на ограничение потребления алкоголя, что привело к сокращению его потребления и связанных с ним негативных последствий. Несмотря на это, уровень потребления алкоголя остается высоким и потенциал внедрения популяционных мер по снижению потребления алкоголя в РФ не исчерпан.

Ключевые слова: потребление алкоголя, меры профилактики, популяционные меры, международный опыт.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/04-2020

Рецензия получена 30/04-2020

Принята к публикации 13/05-2020



Для цитирования: Мырзаматова А. О., Концевая А. В., Горный Б. Э., Драпкина О. М. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2566. doi:10.15829/1728-8800-2020-2566

Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation

Myrzamatova A. O., Kontsevaya A. V., Gorny B. E., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To conduct a review of international studies and guidelines on the implementation of population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption, and identify measures recommended by the World Health Organization, which have the potential for use in the Russian Federation.

Material and methods. We used the following databases: PubMed, Science Citation Index, Scopus, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews. The review includes systematic and non-systematic studies of measures related to alcohol consumption. The effectiveness of the identified measures was assessed according to the following criteria: behavioral changes (consumption/sales/level); incidence changes; mortality changes.

Results. According to international practice of population-based prevention, effective measures that can be implemented in the Russian Federation include reducing the blood alcohol concentration legal driving limit, increasing the minimum legal drinking age, a complete ban on alcohol advertising, and a further increase in excise taxes.

Conclusion. In the Russian Federation, significant progress has been achieved in implementing alcohol restriction measures, which has led to a reduction in its consumption and related consequences. Despite this, levels of alcohol consumption remain high and the potential for introducing population-based measures to reduce it has not been exhausted.

Key words: alcohol consumption, prevention measures, population-based measures, international practice.

Relationships and Activities: none.

Myrzamatova* A. O. ORCID: 0000-0001-8064-7215, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Gorny B. E. ORCID: 0000-0002-9589-0186, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: azaliya89@list.ru

Received: 22/04-2020

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azaliya89@list.ru

Тел.: +7 (966) 377-39-93

[Мырзаматова А. О.* — к.м.н., н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-8064-7215, Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Горный Б. Э. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-9589-0186, Драпкина О. М. — директор, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Revision Received: 30/04-2020

Accepted: 13/05-2020

For citation: Myrzammatova A.O., Kontsevaya A.V., Gorny B.E., Drapkina O.M. Population-based preventive measures aimed at redu-

cing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2566. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2566

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДТП — дорожно-транспортные происшествия, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Избыточное потребление алкоголя является одним из значимых факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), который ассоциирован с существенным социальным и экономическим бременем [1]. Бремя болезней, относимых на счет алкоголя, и связанные с ним издержки для общества в странах Европейского союза составляют ~1,3% валового внутреннего продукта [2]. Потребление алкоголя обуславливает 3 млн смертей в год в мире, что составляет 5,3% всех случаев смерти; на него также приходится 5,1% лет жизни, потерянных в результате инвалидности во всем мире [3-4]. Бремя алкоголя для экономики и системы здравоохранения можно снизить. Для этого необходимы действия, направленные как на снижение уровня, так и на изменение модели потребления алкоголя.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендованы следующие стратегии, направленные на сокращение потребления алкоголя:

- регулирование маркетинга алкогольных напитков (особенно направленного на молодых людей);
- регулирование и ограничение доступа к алкоголю;
- введение в действие надлежащей политики в отношении управления транспортными средствами в состоянии алкогольного опьянения;
- уменьшение спроса с помощью механизмов налогообложения и ценообразования;
- повышение информированности о последствиях потребления алкоголя;
- обеспечение доступной и недорогой медикаментозной помощи лицам с проблемами, связанными с потреблением алкоголя;
- осуществление программ скрининга и вмешательства в отношении опасного и вредного потребления алкоголя [4].

В Российской Федерации (РФ) реализована комплексная стратегия, направленная на сокращение потребления алкоголя, основанная на ряде нормативных актов. Международное сообщество, в частности ВОЗ, высоко оценило внедрение мер и успехи РФ в отношении сокращения потребления алкоголя [5]. В частности, запрет продажи алкоголя в ночное время, установление минимальной цены на водку

и введение акцизов на различные алкогольные напитки [5] привели к сокращению потребления алкоголя, в период с 2003 по 2016гг общее потребление на душу населения сократилось на 43%, при этом зарегистрированное потребление сократилось на 40%, а незарегистрированное потребление на 48%. Сократилось и количество связанных с алкоголем смертей: за период 2003-2017гг наиболее существенное снижение наблюдалось в показателях смертности от алкогольных отравлений (на 73% среди мужчин и 78% среди женщин) [5]. Несмотря на это, потребление алкоголя в РФ остается одним из самых высоких в мире, выше, чем во многих развитых странах, поэтому сохраняется потенциал для усиления ряда мер, направленных на снижение потребления алкоголя.

Цель — провести аналитический обзор исследований и рекомендаций международной практики по реализации мер популяционной профилактики, направленных на коррекцию потребления алкоголя, и выделить рекомендованный ВОЗ комплекс мер с доказанной эффективностью с потенциалом их внедрения в РФ.

Материал и методы

Поиск соответствующей информации проводился в научных базах данных PubMed, Science Citation Index, Scopus, The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews. В обзор включены систематические и несистематические исследования мер, связанных с потреблением алкоголя, с количественной оценкой фактических данных и знаний об эффективных мерах политики и вмешательствах для коррекции потребления алкоголя и профилактики ХНИЗ. Проводился анализ результатов исследований с участием взрослого населения обоего пола, проживающего в различных регионах и странах (общая популяция). Методика поиска литературы основывалась на перечне мер по следующим категориям (в т.ч. рекомендованных ВОЗ): экономические меры, налоги, субсидии; информационные кампании в средствах массовой информации и образование населения; изменение среды, инфраструктуры; маркировка и информация для потребителя, запрет и другие законодательные меры. Оценка эффективности выделенных мер проводилась по следующим критериям:

- 1) изменение поведения (потребления/продаж/уровня);
- 2) динамика заболеваемости (обращаемости);
- 3) динамика смертности.

Результаты

Анализ исследований применения популяционных мер профилактики потребления алкоголя

В Глобальной стратегии и Европейском плане действий по сокращению вредного потребления алкоголя, а также в обновленном Добавлении 3 к Глобальному плану действий ВОЗ по ХНИЗ на 2013-2020 гг приводится перечень вариантов политики по сокращению потребления алкоголя [6].

Ценовые меры

Основная задача ценовой политики — ограничивать способность потребителей приобрести алкоголь. Как показывают мировые практики, наиболее действующими ценовыми мерами являются повышение акцизов на алкогольную продукцию и введение минимальной цены за единицу алкогольной продукции. Данные меры приводят к росту цен на алкоголь и последующему снижению объемов продаж и, следовательно, потребления [7-10], т.е. являются эффективным подходом к сокращению чрезмерного потребления алкоголя и связанного с ним вреда.

— Повышение акцизов (налогов) на алкогольную продукцию

Систематический обзор продемонстрировал связь между повышением налога на алкоголь и снижением показателей чрезмерного потребления алкоголя [11]. Другой метаанализ 50 исследований показал, что удвоение акциза на алкоголь приводит к снижению смертности от алкоголизма, в среднем, на 35%, от дорожно-транспортных происшествий (ДТП) на 11%, от заболеваний, передаваемых половым путем, на 6% [12].

По данным американских авторов в США в 2010-2011 гг повышение акцизного налога на алкоголь на 25 центов привело к сокращению потребления алкоголя на 9,2%, включая снижение чрезмерного потребления алкоголя на 11,4% [13].

— Установление минимальной цены за единицу алкогольной продукции

В Шотландии с мая 2018 г ввели минимальную цену за единицу алкоголя (8 г, или 10 мл), равную 50 пенсов, что привело к удорожанию алкогольных напитков. Уже за 12 мес. после введения минимальной цены объем алкогольной продукции, проданной в магазинах, сократился на 3,6%. Больше всего упали продажи сидра (на 18,6%), потому что его цена повысилась значительно. Продажи крепкого алкоголя снизились на 3,8%, вина на 3%, пива на 1,1% [14]. А в Англии и Уэльсе, где минимальную цену не вводили, объем продаж алкоголя за этот же период вырос на 3,2%, с 6,3 л до 6,5 л на человека в год [14], а на потребление алкоголя подростками в Шотландии введение минимальной цены на алкоголь не повлияло.

Результаты исследования, проведенного в Канаде, продемонстрировали, что при увеличении

средней минимальной цены на все алкогольные напитки на 10% наблюдалось уменьшение на 8,95% случаев острого алкогольного отравления и на 9,22% случаев хронического алкогольного отравления за 2-летний период. Увеличение средней минимальной цены на 0,10 долларов США потенциально может предотвратить 166 госпитализаций, связанных с острым алкогольным отравлением за 1 год и 275 госпитализаций, связанных с хроническим алкогольным отравлением за 2 года [15]. Систематический обзор, включавший 33 исследования, также подтвердил положительный эффект минимальных цен на алкоголь и ассоциированные с ним показатели заболеваемости и смертности [16].

Ограничительные меры

— Ограничение доступности алкогольной продукции

Результаты научных исследований и эмпирические данные свидетельствуют о том, что чем доступнее алкоголь, тем больше его потребляют [9]. Даже незначительные ограничения доступности алкоголя снижают уровень различного рода проблем, ассоциирующихся со злоупотреблением алкоголя [9]. Ограничения, касающиеся периода времени и дней торговли алкоголем, значительно варьируют по странам; в одних странах существуют весьма детальные и разветвленные регуляции, в то время как в ряде других — вообще не существует ограничений относительно периода времени в течение дня, когда разрешена продажа алкоголя [4]. Так, в Швеции крепкие алкогольные напитки и пиво продаются только одной сетью, магазины которой открыты с 10.00 до 18.00 по будням и с 10.00 до 15.00 по субботам [17].

Одним из примеров ограничений доступности алкоголя является антиалкогольная кампания, проводившаяся в советское время и давшая значительный эффект в отношении снижения смертности [18].

Исследования последствий забастовок в сфере торговли спиртными напитками, показали, что частота нарушений общественного порядка, преступлений, случаев насилия, а также случаев госпитализации, связанных с алкоголем, снижается в период забастовки в гораздо большей степени, чем общий уровень потребления алкоголя [19].

— Ограничения мест продажи алкогольной продукции

Регулирование физической доступности алкоголя путем регламентирования точек продажи алкоголя является эффективной мерой снижения потребления алкоголя [9]. По оценкам Национального совета по здравоохранению и социальному обеспечению в странах Северной Европы наблюдается снижение смертности, связанной с алкоголем, начиная с 2005 г. В результате развернутой широко-масштабной и продолжительной антиалкогольной

Таблица 1

Меры популяционной профилактики потребления алкоголя и эффективность их применения

Мера	Страна	Год	Тип исследования	Эффективность
Увеличение минимального возраста для потребления алкоголя до 21 года	США	2002	Метаанализ (>240 исследований)	Снижение потребления алкоголя на 33% Снижение числа ДТП на 58%
Полный запрет на рекламу алкоголя (+интернет)	США	2007	Проспективное исследование (> 4 млн участников)	Снижение потерянных лет жизни, связанных с потреблением алкоголя на 16,4%
Увеличение цены на алкоголь на 10%	США	2009	Метаанализ (>100 исследований)	Снижение потребления алкоголя на душу населения на 5%
Лишение водительских прав за вождение автотранспорта в состоянии алкогольного опьянения	США	2010	Проспективное исследование (46 штатов США)	Сокращение числа, связанных с алкоголем, аварий со смертельным исходом на 5%, что составляет, по меньшей мере, 800 жизней
Снижение допустимого предела концентрации алкоголя в крови у водителей транспортных средств до 0,03 мг/мл	Япония	2005	Ретроспективное эпидемиологическое исследование	Снижение автокатастроф, связанных с алкогольным опьянением за 3 г (в возрастной группе 16-19 лет снижение на 64%, а с 20+ лет снижение на 50%)

политики в этих странах наблюдается снижение смертности и увеличение продолжительности жизни. К примеру, количество торговых точек продажи крепких алкогольных напитков в расчете на 100 тыс. человек в странах Скандинавии в 7-10 раз ниже, чем в РФ [20-21]. Кроме того, в РФ разрешена продажа алкоголя в магазинах, расположенных в жилых домах.

— Возрастные ограничения потребления алкогольной продукции

Наличие возрастного ценза служит препятствием для доступа молодежи к спиртным напиткам. Планка возрастных ограничений в одних случаях может быть установлена весьма низко, в других — ограничения распространяются на более старший возраст, однако соблюдаются недостаточно строго [22, 23]. Результаты исследований изменений возрастного ценза в США, Австралии и Канаде показали, что более низкий возрастной ценз ассоциировался с большей частотой ДТП в связи с потреблением спиртных напитков в соответствующих возрастных группах. В то же время, установление более высокого возрастного ценза приводило к снижению частоты таких аварий [24, 25].

В целях ужесточения и ограничения продажи алкогольной продукции молодым людям, в некоторых скандинавских странах (Дания, Швеция, Норвегия) возраст продажи алкогольной продукции увеличен с 18 лет до 20 лет [21].

— Запрет на рекламу алкогольных напитков

В условиях рыночной экономики способы рекламы алкоголя постоянно совершенствуются. Для этой цели используются традиционные средства массовой информации, а также современные технологии (интернет). В связи с этим меры, направленные на ограничение маркетинга алкогольной продукции, должны быть всесторонними. По данным ряда авторов, маркетинг может стимулировать потребление алкоголя молодежью [26]. Исследования показали, что различные виды рекламы алко-

голя, включая прямую рекламу в традиционных средствах массовой информации и скрытую, в виде алкогольных сцен в кинофильмах, способствуют более раннему началу потребления алкоголя подростками, а также формированию рискованного стиля потребления алкоголя [27].

— Транспортные меры

Ужесточение законодательства, регламентирующего наказание за вождение в состоянии алкогольного опьянения — одна из эффективных стратегий снижения уровня ДТП [26]. Имеющиеся данные подтверждают эффективность такой меры, как установление предельно допустимого уровня алкоголя в крови, вплоть до нулевого уровня. Крупный метаанализ исследований показал, что при снижении предельно допустимой концентрации алкоголя в крови и ужесточении наказания за вождение в состоянии алкогольного опьянения стоимость предупреждения потери года жизни вследствие нетрудоспособности составляет 781 доллар США в странах Европы, 924 доллара в странах Америки и 1262 долларов в странах Азии [28]. В некоторых странах Западной Европы установлен нулевой допустимый уровень алкоголя в крови для водителей транспортных средств.

Анализ ситуации в РФ и выделение мер с потенциалом их внедрения или усиления в РФ

Согласно официальным данным, за последние несколько лет в РФ наметилась тенденция снижения потребления алкоголя. Уровень среднелетнего потребления алкоголя в России значительно снизился: в 2008г он составлял 16,2 л на душу населения в год, а в 2018г — 9,3 л в год [29]. В 2009г была принята “Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года”. Впоследствии был принят и реализован комплекс законодательных мер, направленных на регулирование рынка алкоголя и сокращение его потребле-

ния, включая запрет на продажу алкоголя в ночное время, ограничение мест продажи, запрет продажи алкоголя через интернет, установление минимальных цен на водку и введение акцизов на различные алкогольные напитки [30].

В таблице 1 представлены результаты исследований мер популяционной профилактики потребления алкоголя с доказанной эффективностью. Выбор описанных исследований и баз данных проводился совместно с экспертами на основе “наиболее выгодных вмешательств”, рекомендованных ВОЗ для сокращения потребления алкоголя.

Увеличение цены на алкогольную продукцию. В РФ минимальная розничная цена устанавливается на водку, ликероводочную и другую алкогольную продукцию крепостью свыше 28 процентов (за исключением коньяка, бренди и другой алкогольной продукции, произведенной из винного, виноградного, плодового, коньячного, кальвадосного, вискового дистиллятов), а акцизы установлены на все виды алкогольных напитков, включая пиво. Также уже утверждены налоговые ставки по акцизам на период с 2020г по 2022г включительно. Определенные алкогольные напитки имеют минимальную цену за единицу продукции, которая в последние 10 лет постепенно повышается, однако налог на алкоголь не корректируется с учетом инфляции. В РФ с 2010г наблюдается рост минимальной розничной цены на все виды алкогольных напитков. Так, к 01.01.2019 цена за 0,5 л составила 215 руб. (+4,9%) (Приказ Минфина России от 14.12.2018 N 267н). В период с 2020г по 2022г ставки акцизов будут продолжать постепенно повышаться.

Результаты двух крупных метаанализов, проведенных в США в 2007г и 2009г (включающих >200 исследований), показывают, что увеличение цены на алкогольные напитки на каждые 10% в среднем обеспечивает 5%-е снижение потребления алкоголя на душу населения за 5 лет [31–32].

Увеличение минимального возраста для употребления алкоголя. В настоящее время потребление алкогольной продукции лицами, не достигшими 18 лет, запрещено законодательством РФ [33]. Однако такое ограничение не в полной мере решает проблемы алкоголизации молодого населения РФ. Результаты метаанализа >200 исследований, проведенных в США в 1960–2000гг, продемонстрировали, что увеличение минимального возраста потребления алкоголя с 18 лет до 21 года приводит к снижению потребления алкоголя на 33%, числа ДТП, связанных с алкогольным опьянением, на 58% в краткосрочной перспективе (до 3 лет) [34].

Доступность спиртных напитков играет особую важную роль в отношении их потребления молодежью; введение возрастных ограничений на продажу алкоголя доказало свою эффективность в качестве средства для снижения уровня потре-

бления алкоголя [35]. Однако конкретных рекомендаций ВОЗ не дает. В большей части стран разрешенный возраст продаж — 18 лет; ~15 стран, в т.ч. США, разрешают покупать алкогольные напитки с 21 года.

Анализ данных научных исследований показывает, что возраст начала потребления алкоголя имеет существенное значение с точки зрения предупреждения рискованного употребления алкоголя в будущем. Результаты крупного длительного исследования продемонстрировали, что у лиц, начавших употреблять алкоголь в 14 лет (или младше) и в возрасте >20 лет, распространенность алкогольной зависимости в течение жизни была 40% и ~10%, соответственно [36].

Транспортные меры. В РФ национальный максимальный допустимый уровень алкоголя в крови при управлении транспортным средством составляет 0,3 гр алкоголя на л крови или <0,16 промилле алкоголя в выдыхаемом воздухе [33].

В разных странах мира допустимый уровень концентрации алкоголя в крови у водителей транспортных средств широко варьирует. По данным крупного исследования, проведенного в Японии, которое включало сведения из базы данных о ДТП Национального агентства полиции и Института исследования и анализа данных о ДТП (ITARDA) в Японии с 1960г по 2005г, снижение допустимого предела концентрации алкоголя в крови у водителей транспортных средств до 0,03 мг/мл привело к достоверному снижению автокатастроф, связанных с алкогольным опьянением за 3 года (в возрастной группе 16–19 лет снижение на 64%, а с 20+ лет снижение на 50%) [37].

Согласно Европейскому бюро ВОЗ, ключевыми действиями на политическом уровне является снижение максимально разрешенного уровня содержания алкоголя в крови начинающих и опытных водителей до 0,2 г/л или ниже [38]. Усиление контроля за соблюдением установленных правил либо путем проведения выборочных проверок водителей, либо с использованием популяционных мер, приведет к снижению потребления алкоголя среди водителей транспортных средств [38].

Лишение водительских прав за вождение в алкогольном опьянении. В РФ с 2014г штрафные санкции за управление автомобилем в состоянии алкогольного опьянения в виде запрета на управление автомобилем на 1,5–2 года были дополнены штрафом размере 30 тыс. руб. [33].

По результатам крупного исследования, проведенного в 46 штатах США в 1976–2002гг, ужесточение наказания за вождение в состоянии алкогольного опьянения в виде лишения прав, привело к снижению смертей, связанных с ДТП в алкогольном опьянении, на 5% [39].

Запрет на рекламу. В РФ реклама алкоголя на телевидении и радио запрещена с 1995/1996гг; с того времени Закон № 108 “О рекламе” несколько раз ужесточался (в 1998 и 2004гг) [40]. В 2006г был

принят новый закон “О рекламе” с новыми дополнительными ограничениями, который был дополнительно ужесточен в 2011г и 2012г. В 2014г законодательство было несколько ослаблено в связи с соглашением с Международной федерацией футбольных ассоциаций о рекламе пива. Кроме того, с 2014г реклама отечественного вина разрешена на телевидении и радио в ночное время. С 2017г введен запрет на распространение информации об алкогольной продукции и ее рекламе в Интернете, что, в основном, направлено на пресечение незаконной торговли незарегистрированным алкоголем в Интернете. В РФ контроль и надзор за соблюдением законодательства РФ в рекламе алкоголя осуществляется Федеральной Антимонопольной Службой РФ. В 2019г отмечено увеличение почти вдвое количества нарушений в рекламе алкогольной продукции по сравнению с предыдущим годом (в 2019г — 9,12% всех нарушений, в 2018г — 4,77%) [41].

По данным крупного исследования (с включением >4 млн участников исследования), проведенного в США в 2000г, полный запрет на рекламу алкогольных напитков (включая Интернет) среди молодой популяции ≥20 лет, привело к снижению потерянных лет жизни, связанных с потреблением алкоголя на 16,4% [42] в долгосрочной перспективе (≥10 лет).

Необходимо учитывать, что, если в рекламе, содержащей сведения, формирующие интерес к пиву, как напитку, нет указания на индивидуализи-

зирующие признаки товара, в частности, нет конкретных наименований пива, объектом рекламирования алкогольная продукция не выступает.

Таким образом, мировой опыт показывает, что жесткий контроль над рекламой алкогольной продукции относится к наиболее эффективным мерам алкогольной политики наравне с такими мерами, как контроль над производством и продажей алкоголя.

Заключение

РФ достигла значительных успехов на пути внедрения мер, направленных на ограничение потребления алкоголя, что привело к сокращению его потребления и связанных с ним негативных последствий. Несмотря на это, уровень потребления алкоголя остается высоким и потенциал внедрения популяционных мер по снижению потребления алкоголя в РФ не исчерпан. Согласно данным международного опыта по популяционной профилактике, эффективными мерами, которые могут быть внедрены в РФ, являются снижение предельного уровня алкоголя в крови при управлении транспортным средством, увеличение минимального возраста для употребления алкоголя и полный запрет на рекламу алкогольных напитков, а также дальнейшее увеличение акцизов.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Pati S, Swain S, Mahapatra S, et al. Prevalence, Pattern, and Correlates of Alcohol Misuse among Male Patients Attending Rural Primary Care in India. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017;9;1:66-72. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_325_16.
2. Andrade P, Sacristan JA, Dilla T. The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. *Heal. Econ Outcome Res.* 2017;3:1:1-8. doi:10.4172/2471-268X/1000125.
3. Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:9859:2224-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
4. WHO. Newsletter. (In Russ.) ВОЗ. Информационный бюллетень. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
5. Alcohol policy impact case study. The effects of alcohol control measures on mortality and life expectancy in the Russian Federation; Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328167>.
6. Loring B. Alcohol and inequities. Guidance for addressing inequities in alcohol-related harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 [Electronic resource]. URL: http://ec.europa.eu/health/social_determinants/docs/policybrief_alcohol_en.pdf.
7. International classification of diseases and related health problems, 10th revision [website]. Geneva: World Health Organization; 2010 [Electronic resource]. URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
8. Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet.* 2009;373; 9682:2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(09)60746-7.
9. Schmidt LA, Room R. Alcohol and the process of economic development: contributions from ethnographic research. *Int J Alcohol Drug Res.* 2012;1:41-55. doi:10.7895/ijadr.v1i1.38.
10. Rehm J, Roerecke M, Rehm J, et al. Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol.* 2013;48:509-13. doi:10.1093/alcalc/agt021.
11. Elder R, Lawrence B, Ferguson A, et al. The Effectiveness of Tax Policy Interventions for Reducing Excessive Alcohol Consumption and Related Harms. *Am J Prev Med.* 2010;38(2):217-29. doi:10.1016/j.amepre.2009.11.005.
12. Wagenaar A, Tobler A, Komro K. Effects of alcohol tax and price policies on morbidity and mortality: a systematic review. *Am J Public Health.* 2010;100;11:2270-8. doi:10.2105/AJPH.2009.186007.
13. Daley J. The Impact of a 25 Cent-Per-Drink Alcohol Tax Increase: Who Pays the Tab?. *Am J Prev Med.* 2012;42;4:382-9. doi:10.1016/j.amepre.2011.12.008.
14. O'Donnell A, Anderson P, Jané-Llopis E. Immediate impact of minimum unit pricing on alcohol purchases in Scotland: controlled interrupted time series analysis for 2015–18. *BMJ.* 2019;366:15274. doi:10.1136/bmj.15274.

15. Stockwell T, Zhao J, Martin G, et al. Minimum alcohol prices and outlet densities in British Columbia, Canada: estimated impacts on alcohol-attributable hospital admissions. *Am J Public Health*. 2013;103:2014-20. doi:10.2105/AJPH.2013.301289.
16. Boniface S, Scannell JW, Marlow S. Evidence for the effectiveness of minimum pricing of alcohol: a systematic review and assessment using the Bradford Hill criteria for causality. *BMJ Open*. 2017;7:e013497. doi:10.1136/bmjopen-2016-013497.
17. Stockwell T, Sherk A, Norström T, et al. Estimating the public health impact of disbanding a government alcohol monopoly: application of new methods to the case of Sweden. *BMC Public Health*. 2018;18:1:1400. doi:10.1186/s12889-018-6312-x.
18. The Gorbachev Anti-Alcohol Campaign and Russia's Mortality Crisis J. Bhattacharya, C. Gathmann, G. Miller. *Am Econ J Appl Econ*. 2013;5:2:232-60. doi:10.3386/w18589.
19. Bray J, Loomis B, Engelen M. You save money when you buy in bulk: does volume-based pricing cause people to buy more beer? *Health Econ*. 2009;18:5:607-18. doi:10.1002/hec.1403.
20. Gerasimenko NF. Reducing alcohol consumption is the main reserve for reducing super-mortality and increasing life expectancy in Russia. *Standard of living of the population of Russian regions*. 2010;2:44:55-62. (In Russ.) Герасименко Н. Ф. Снижение потребления алкоголя — главный резерв снижения сверхсмертности и увеличении продолжительности жизни в России. *Уровень жизни населения регионов России*. 2010;2:44:55-62.
21. Babor F, Caetano R, Casswell S, et al. *Alcohol: no ordinary commodity. Research and public policy*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. ISBN-13: 9780199551149. doi:10.1093/acprof:oso/9780199551149.001.0001.
22. Rehm J, Room R, Graham K, et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction*. 2003;98:1209-28. doi:10.1046/j.1360-0443.2003.00467.x.
23. Anderson P, Baumberg B. *Alcohol in Europe. A public health perspective*. London: Institute of Alcohol Studies; 2006 [Электронный ресурс]. URL: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_europe.pdf.
24. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000;95:1505-23. doi:10.1093/acprof:oso/9780199655786.001.0001.
25. Boyle P, Boffetta P, Lowenfels A, et al. *Alcohol: science, policy, and public health*. Oxford: Oxford University Press; 2013. doi:10.1093/acprof:oso/9780199655786.001.0001.
26. Sheron N, Olsen N, Gilmore I. An evidence-based alcohol policy. *Gut*. 2008;57:10:1341-1343. doi:10.1136/gut.2007.146753.
27. Casswell S. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet*. 2009;373:2247-57. doi:10.1016/S0140-6736(09)60745-5.
28. Anderson P, Chisholm D, Fuhr D. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce harm caused by alcohol. *Lancet*. 2009;373:2234-46. doi:10.1016/S0140-6736(09)60744-3.
29. Updated report on the implementation and evaluation of the effectiveness of the state program of the Russian Federation "Health Development" for 2017. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.) Уточненный отчет о ходе реализации и оценке эффективности государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" за 2017 год. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2017.
30. Federal law of 22.11.1995 N 171-FZ (ed. from 03.08.2018) "On state regulation of production and turnover of ethyl alcohol, alcoholic and alcohol-containing products and on restriction of consumption (drinking) of alcoholic products". (In Russ.) Федеральный закон от 22.11.1995 N 171-ФЗ (ред. от 03.08.2018) "О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции".
31. Wagenaar A, Salois M, Komro K, et al. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction*. 2009;104:179-90. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02438.x.
32. Gallet C. The demand for alcohol: a meta-analysis of elasticities. *Aust J Agr Resour Ec*. 2007;51:121-35. doi:10.1111/j.1467-8489.2007.00365.x.
33. Salagay O, Soshkina K. Medico-prophylactic reasons for increasing the minimum age for the sale of alcoholic beverages Preventive medicine. 2018;5: 9-14. (In Russ.) Салагай О., Сошкина К. Медико-профилактические основания увеличения минимального возраста для продажи алкогольной продукции Профилактическая медицина. 2018;5:9-14. doi:10.17116/profmed2018210519.
34. Wagenaar A. Effects of Minimum Drinking Age Laws: Review and Analyses of the Literature from 1960 to 2000. *J Stud Alcohol*. 2002;14. doi:10.15288/jsas.2002.s14.206.
35. Alcohol policy framework in the WHO European Region (In Russ.) Основы политики в отношении алкоголя в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс] URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/79397/E88335R.pdf?ua=1.
36. Grant B, Dawson D. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National longitudinal epidemiologic survey. *J Subst Abuse*. 1997;9:103-10. doi:10.1016/s0899-3289(97)90009-2.
37. Desapriya E, Pike I, Subzwari S, et al. Impact of lowering the legal blood alcohol concentration limit to 0.03 on male, female and teenage drivers involved alcohol-related crashes in Japan. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2007;14;3:181-7. doi:10.1080/17457300701440634.
38. European action plan to reduce the harmful use of alcohol, 2012-2020. 2013:76. (In Russ.) Европейский план действий по сокращению вредного употребления алкоголя, 2012–2020 гг. 2013:76. [Электронный ресурс] — URL:<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2012/european-action-plan-to-reduce-the-harmful-use-of-alcohol-20122021>.
39. Wagenaar A, Maldonado-Molina. Effects of Drivers' License Suspension Policies on Alcohol-Related Crash Involvement: Long-Term Follow-Up in Forty-Six States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31;8:1399-406. doi:10.1111/j.15.
40. Zernov D. Features of youth entering the alcoholic environment. *Bulletin of the Lobachevsky University of Nizhny Novgorod. Series: Social Sciences*. 2016;4:44:158-66. (In Russ.) Зернов Д. Особенности вхождения молодежи в алкогольную среду. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки*. 2016;4:44:158-66.
41. Federal Antimonopoly Service. Results of the implementation of the State control and supervision of compliance with the legislation of the Russian Federation on advertising, 2019. (In Russ.) Федеральная Антимонопольная служба. Итоги осуществления Государственного контроля и надзора за соблюдением законодательства Российской Федерации о рекламе, 2019. [Электронный ресурс] URL:https://fas.gov.ru/pages/rezultati_raboti_v_reklame.
42. Hollingworth W, Ebel B, McCarty CA, et al. Prevention of Deaths From Harmful Drinking in the United States: The Potential Effects of Tax Increases and Advertising Bans on Young Drinkers. *J Stud Alcohol*. 2006;67;2:300-8. doi:10.15288/jsa.2006.67.300.

Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании

Корнева Ю. С.^{1,2}, Украинец Р. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Смоленск;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Смоленск, Россия

Лимфатические сосуды сердца играют жизненно важную роль в поддержании его гомеостаза как при физиологических, так и при патологических состояниях, обеспечивая своевременный отток метаболитов. Показано, что при инфаркте миокарда и постинфарктном ремоделировании происходит перестройка лимфатического русла, что влечет за собой функциональные нарушения, имеющие большое значение в патогенезе хронической сердечной недостаточности. При этом формируется порочный круг: вследствие прогрессирующего отека миокарда нарастают гипоксия и фиброз интерстициального пространства, усугубляющие отек. Запускаются другие механизмы, связанные с дополнительным повреждением миокарда и снижением его сократительной способности. Нарушение лимфооттока связано с возникновением аритмий. На экспериментальных моделях было показано положительное влияние экзогенной активации лимфангиогенеза в отношении профилактики и лечения сердечной недостаточности, что в дальнейшем может использоваться для коррекции схем лечения. В представленном обзоре рассматривается ремоделирова-

ние лимфатической сети сердца после инфаркта миокарда, а также патогенетические механизмы развития связанных с этим осложнений.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, лимфангиогенез, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/05-2019

Рецензия получена 10/06-2019

Принята к публикации 24/06-2019



Для цитирования: Корнева Ю. С., Украинец Р. В. Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2281. doi:10.15829/1728-8800-2020-2281

The role of the cardiac lymphatic system in the development and progression of heart failure and novel therapeutic approaches for its management in post-infarction cardiac remodeling

Korneva Yu. S.^{1,2}, Ukrainets R. V.¹

¹Smolensk State Medical University. Smolensk; ²Smolensk Regional Institute of Pathology. Smolensk, Russia

Cardiac lymphatic vessels play a vital role in maintaining homeostasis in both physiological and pathological conditions, providing outflow of metabolites. It has been shown that myocardial infarction and post-infarction cardiac remodeling is accompanied by the lymphatic remodeling, which entails functional disorders and is of great importance in heart failure pathogenesis. As a result of progressive myocardial edema, hypoxia and fibrosis of the interstitial space increase, aggravating edema. Other pathways of additional myocardial damage and contractility reduction are triggered. Lymphatic efflux is associated with arrhythmias. Experimental models showed the positive effect of exogenous activation of lymphangiogenesis in relation to the prevention and treatment of heart failure, which can be further used to improve treatment regimens. This review discusses cardiac lymphatic remodeling after myocardial infarction, as well as the pathogenesis of related complications.

Key words: lymphatic vessels, lymphangiogenesis, myocardial infarction, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Korneva Yu. S.* ORCID: 0000-0002-8080-904X, Ukrainets R. V. ORCID: 0000-0002-0590-1399.

*Corresponding author: ksu1546@yandex.ru

Received: 15/05-2019

Revision Received: 10/06-2019

Accepted: 24/06-2019

For citation: Korneva Yu. S., Ukrainets R. V. The role of the cardiac lymphatic system in the development and progression of heart failure and novel therapeutic approaches for its management in post-infarction cardiac remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2281. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2281

ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VEGF — vascular endothelial grow factor.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ksu1546@yandex.ru

Тел.: +7 (4812) 38-31-02

[Корнева Ю. С.* — ¹к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ²врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-8080-904X, Украинец Р. В. — ординатор кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0002-0590-1399].

Инфаркт миокарда (ИМ) и связанное с ним постинфарктное ремоделирование, характеризующееся развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и развитием фатальных аритмий, продолжают оставаться значимыми проблемами современной кардиологии, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении этих заболеваний [1-4]. Рассматривая ИМ как заболевание, связанное, в первую очередь, с поражением коронарных артерий, его последствия в виде постинфарктного ремоделирования после организации участка некроза в последнее время связывают также с изменениями со стороны лимфатической сети сердца с развитием ее функциональной несостоятельности и хроническим нарушением лимфооттока, возникающим при воспалении и развитии соединительной ткани [5, 6]. В эксперименте было показано, что блокирование эндогенных факторов, ответственных за лимфангиогенез, ухудшало лимфатический транспорт, способствовало усилению воспалительной реакции в миокарде, приводя к нарастанию дисфункции сердца при ИМ [7]. Возможные механизмы прогрессирующего ухудшения сердечной функции, связанные с этими изменениями, включают увеличение в интерстиции количества метаболитов, обладающих инотропным эффектом, повреждение микроциркуляторного русла и более крупных ветвей коронарных артерий [8, 9], что усугубляет ишемию миокарда. Таким образом, изучение роли лимфатической системы сердца, лимфангиогенеза и его регуляции дает возможность пересмотреть принципы терапевтического воздействия при различных формах ишемической болезни сердца и ХСН для более эффективной профилактики и лечения.

Морфофункциональные особенности лимфатической системы сердца

Лимфатические сосуды сердца играют жизненно важную роль в поддержании гомеостаза при физиологических и патологических состояниях, обеспечивая своевременный отток метаболитов [10]. Наиболее точно изучить анатомию лимфатической системы сердца можно с помощью флуоресцентных методов визуализации, менее информативна инъекция красителей [11]. Обнаруженные в последние десятилетия специфические маркеры, такие как VEGF (vascular endothelial growth factor)-C/VEGFR-3, EphB4/ephrin-B2, Prox-1, подоплантин и Lyve-1, а также VEGF-R3, являющийся специфичным рецептором для эндотелиоцитов лимфатических сосудов, открывают широкие возможности для изучения ремоделирования и регенерации лимфатических сосудов сердца. Блокирование каждого из этих маркеров в экспериментах выявляет сигнальные пути, определяющие формирование лимфатических сосудов сердца [11-13]. Лимфатическая

сеть сердца располагается во всех его слоях, а также в атриовентрикулярных и полулунных клапанах, и представлена лимфатическими капиллярами и собирательными лимфатическими сосудами. В эндокарде лимфатическое капиллярное сплетение лежит параллельно поверхности эндокарда, в плоскости между эндокардом и волокнами Пуркинье [9]. Наибольшая плотность лимфатических капилляров наблюдается в ткани сосочковых мышц и области проводящей системы сердца [14]. Собирающие лимфатические сосуды можно увидеть преимущественно в субэпикардиальных отделах; они объединяются в один или несколько лимфатических стволов, которые дренируются в лимфатические сосуды средостения (правый лимфатический и грудной протоки), а затем в подключичную вену. Клапаны поддерживают ток лимфы в одном направлении, они наиболее многочисленны в лимфатических сосудах эпикарда [9]. Кроме этого, лимфатические сосуды определяются вокруг ветвей коронарных артерий [8]. Эффективность лимфатического оттока зависит как от активного сокращения лимфангионов (активный лимфоотток), так и от сократительной активности миокарда (пассивный лимфоотток): сердечные сокращения обеспечивают внешнее механическое воздействие для эффективного дренажа тканевой жидкости и лимфы [9], что является важной особенностью, запускающей формирование порочного круга при развитии у пациента ХСН того или иного генеза.

Изменение лимфатической системы и лимфангиогенез при ИМ

Исследования демонстрируют связь между лимфангиогенезом и атеросклерозом: лимфатические капилляры обнаружены в области атеросклеротической бляшки, поскольку гладкие миоциты в стенках артерий производят лимфангиогенные факторы, а нарушение лимфангиогенеза может способствовать прогрессированию атеросклеротической бляшки, что само по себе повышает риск развития ИМ [8, 15]. Прекращение коронарного кровотока приводит к некрозу всех структурных элементов миокарда, за которым следует период репарации. При этом отмечается определенный дисбаланс между васкулогенезом и лимфангиогенезом: кровеносные сосуды начинают определяться одновременно с формированием грануляционной ткани, затем по мере формирования и созревания рубца их количество уменьшается. Напротив, лимфатические сосуды появлялись на ранних стадиях формирования грануляционной ткани (с 14 сут.) с последующим нарастанием их количества вплоть до формирования рубца [16, 17]. В перинфарктной зоне в процессе организации ИМ заметно увеличивается количество лимфатических капилляров и сосудов I-III порядков [18], уменьшаясь к 21 сут.

по мере увеличения количества лимфатических сосудов в грануляционной ткани, замещающей очаг некроза [17]. Такие факторы роста как VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D стимулируют лимфангиогенез посредством связывания со специфическими рецепторами [10]. Было обнаружено, что жизнеспособные кардиомиоциты вокруг очага некроза синтезируют VEGF-C на всех стадиях организации ИМ [16], кроме того, лимфангиогенезу активно способствует фактор некроза опухоли α , в обилии выделяющийся из некротизированных клеток в зоне некроза [19], что свидетельствует о биологически детерминированной необходимости стимуляции роста лимфатических сосудов для удаления отечной жидкости, содержащей токсические метаболиты, большое количества белка и макрофаги, удаляющие некротизированные ткани [7], и разобшающей кардиомиоциты, что может стать причиной фатальных аритмий [20] и тяжелой сердечной недостаточности. В периинфарктной зоне также повышается экспрессия таких стимуляторов лимфангиогенеза, как VEGF-D, Prox-1, Lyve-1 [21]. Доказано, что у пациентов с подозрением или наличием поражения коронарных артерий низкая концентрация VEGF-C в крови связана с более высокой смертностью [22]. VEGF-R3 является ключевой молекулой, регулирующей развитие лимфатических сосудов. Экспериментальная инактивация VEGF-R3 вызывала изменение структуры лимфатической сети сердца и повышала смертность экспериментальных животных после ИМ [23]. В формирующейся грануляционной ткани более чем в 3 раза увеличивается количество подоплатин-позитивных клеток, экспрессирующих VEGF-R3, некоторые из которых экспрессируют рецептор мезенхимальных прогениторных клеток PDGF-Ra. Впоследствии они станут источником формирования рубцовой ткани, другие экспрессируют рецептор для Prox-1, определяющий выживание эндотелиоцитов лимфатических сосудов [24]. Интересно, что введение мышам с моделированным ИМ прогениторных эндотелиальных клеток приводило к снижению экспрессии лимфангиогенных факторов, уменьшению площади лимфатических капилляров в периинфарктной зоне, одновременно было отмечено нарастание сердечной недостаточности [21]. Хотя возникновение ИМ индуцирует начало мощного лимфангиогенеза, наряду с этим происходит патологическое ремоделирование эпикардиальных преколлекторных и коллекторных сосудов, что приводит к снижению функциональных возможностей лимфатической системы сердца. Как следствие — отек миокарда сохраняется в течение нескольких месяцев после ИМ, захватывая в т.ч. интактный миокард, что еще больше ухудшает сердечную функцию [25].

Таким образом, ремоделирование лимфатического русла направлено на восстановление баланса

интерстициальной жидкости в миокарде, цель которого — максимально возможное сохранение функциональных способностей сердца. Однако развитие склероза и ремоделирование лимфатических коллекторов приводит к формированию хронического отека миокарда, что ускоряет развитие и декомпенсацию ХСН.

Патологическое ремоделирование лимфатической системы сердца в постинфарктный период и его роль в формировании ХСН

Ремоделирование миокарда и его лимфатической системы после рубцевания области инфаркта необратимо нарушает эффективность его сократительной функции, поскольку формирование рубца запускает порочный круг: вследствие прогрессирующего отека миокарда нарастает гипоксия и фиброз интерстициального пространства, усугубляющий отек [26, 27]. При моделировании хронической правожелудочковой недостаточности определили повышение количества матричной рибонуклеиновой кислоты пролил-4-гидроксилазы, ответственной за синтез коллагена, уже через 3 сут. после лигирования легочной артерии с последующим увеличением количества коллагена I и III типов [28]. Патологические эффекты хронического отека миокарда связаны с увеличением его жесткости из-за избытка воды, что повышает потребности миокарда в энергии, а также с расширением за счёт накопления жидкости интерстициального пространства, что приводит к ишемии за счет увеличения расстояния для диффузии кислорода [27]. Длительно существующая лимфедема миокарда приводит к нарушению работы капилляров, что усугубляет ишемию и добавляет, тем самым, еще одно патогенетическое звено в прогрессирование ХСН и усугубление порочного круга [29]. При компьютерной томографии грудной клетки у пациентов с фракцией выброса <35% выявлены увеличенные лимфатические узлы средостения, чаще всего в предтрахеальной группе, у 81% обследованных [30]. Также при экспериментальном лимфостазе наблюдается нарушение кардиостимулирующей функции синусового узла с последующими нарушениями проводимости и развитием аритмий [20], наличие которых, как известно, вносит свой вклад в прогрессирование ХСН. Аналогичный эффект отмечен вследствие механического нарушения путей оттока лимфы из сердца в медиастинальные лимфатические коллекторы у пациентов после удаления легкого [9]. Такие наблюдения, наиболее вероятно, связаны с той анатомической особенностью, что в области проводящей системы сердца имеется наибольшая плотность лимфатических капилляров. Помимо этого, нарушение функции лимфатических сосудов, дренирующих эпикардиальные коронарные артерии, может быть предрасполагающим фактором,

усугубляющим атеросклероз и, соответственно, ишемии миокарда [8, 31]. Исследование сердец у пациентов, подвергшихся трансплантации сердца, показало, что преобладающим механизмом лимфангиогенеза при терминальной сердечной недостаточности является аппозиционный рост исходных лимфатических сосудов, а не их формирование *de novo* из плюрипотентных стволовых клеток или прорастания из уже существующих венозных сосудов [32, 33]. В очагах отека миокарда определяются расширенные лимфатические капилляры с несколько вдавленными стенками и множественными открытыми контактами между эндотелиоцитами, что свидетельствует о попытке активно выполнять свою дренажную функцию [34]; кроме того, как при хронических, так и острых формах ишемической болезни сердца увеличивается количество лимфатических сосудов в эпикарде [35]. В дальнейшем происходит фибрирование интерстициального пространства за счет разрастания коллагеновых волокон [36]. В этих участках лимфатические капилляры немногочисленные и тонкие, что затрудняет адекватный дренаж тканевой жидкости и метаболитов от близлежащих кардиомиоцитов [34].

Таким образом, вторичная лимфедема, формирующаяся в постинфарктном периоде из-за ремоделирования лимфатических сосудов, провоцирует прогрессирование ХСН за счет нескольких механизмов, затрагивающих различные структуры и функции сердца.

Возможности терапевтической коррекции дисбаланса лимфоттока для лечения ИМ и ХСН

Рассмотренные теоретические аспекты подтверждают значимость лимфатической системы сердца в становлении и прогрессировании сердечной патологии. Экспериментально показано, что терапевтическая коррекция морфофункциональных нарушений лимфатической системы сердца при различных заболеваниях, сопровождаемых отеком миокарда, благоприятно сказывается на его сократительной активности и снижает темпы прогрессирования заболеваний [37]. Показано, что при активном дренировании лимфы у пациентов с ХСН ее клинические проявления заметно уменьшались [38]. Экспериментальная активация рецепторов кардиомиоцитов к эстрогену усиливает лимфангиогенез в перинфарктной зоне и уменьшает размер рубца [39]. Используя гиалуронидазу на модели ИМ у собак, исследователи обнаружили ее благоприятное влияние на миокард после ишемии-реперфузии за счет нивелирования отека и сохранения сердечной функции [40]. Аналогичный эффект был достигнут при применении сульфата гепарина, который путем фосфорилирования активирует VEGF-R3 для взаимодействия с VEGF-C, дополнительно стимулирует

лимфангиогенез и улучшает дренажную функцию при ИМ [41]. В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению терапевтических эффектов активации лимфангиогенеза при ИМ и ХСН за счет применения VEGF-C [11, 42] и белков, входящих в состав его рецептора [25] в виде интрамиокардиальных инъекций; инъекции EphB4 в миокард также улучшают регенерацию лимфатических сосудов у мышей с ИМ [11]. Известно, что экзогенная активация лимфангиогенеза способствует более эффективной компенсации уже имеющейся сердечной недостаточности и снижает темпы развития гипертрофии миокарда [35]. Применяя этот фактор роста в эксперименте, наблюдали быстрое разрешение острого воспаления при ИМ за счет эффективного дренажа жидкости и подавления воспаления [1, 23]: стимуляция сердечного лимфангиогенеза с помощью VEGF-C улучшает удаление воспалительных клеток после ИМ в лимфатических узлах средостения, и этот процесс зависит от рецептора Lyve-1. Его экспериментальное блокирование у мышей предотвращает контакт и транзит лейкоцитов через эндотелий лимфатических капилляров, что приводит к обострению хронического воспаления и длительному ухудшению сердечной функции [1].

Используя модель мышей, нокаутированных по апелину (angiotensin receptor-like 1), исследователи выявили морфологические и функциональные дефекты лимфатической системы, связанные с провоспалительным статусом. Дефицит апелина увеличивал экспрессию лимфангиогенных факторов роста VEGF-C и VEGF-D, и усиливал лимфангиогенез после ИМ. И наоборот, избыточная экспрессия апелина в ишемизированном сердце сопровождалась восстановлением функционального состояния лимфатической системы, уменьшением ремоделирования матрикса и воспаления. *In vitro* воздействие апелина предотвращает нарушение клеточных соединений в лимфатических эндотелиальных клетках, вызванное гипоксией. Таким образом, апелин может стать новым кандидатом для предотвращения патологического ремоделирования лимфатической системы [6].

Самые последние исследования в отношении коррекции лимфоттока посвящены изучению белка аденомедулина (фактора, секретируемого эпикардом, и ответственного за лимфангиогенез). Сверхэкспрессия у мышей его гена усиливала лимфангиогенез и улучшала сердечную функцию после перенесенного ИМ через регуляцию коннексинов 43, что также может использоваться в качестве терапевтической коррекции [43].

Заключение

Лимфатические сосуды сердца являются необходимым компонентом, регулируя баланс интер-

стициальной жидкости и помогая избежать критических функциональных нарушений в работе сердца при различных патологических процессах. Однако постинфарктное ремоделирование вызывает необратимые изменения в лимфатической сети сердца, что приводит к развитию интерстициального отека и вызванного им интерстициального фиброза, что, в конечном итоге, способствует становлению и усугублению ХСН. Медикаментозная активация лимфангиогенеза в настоящее время является одним из перспективных методов терапии в раннем постинфарктном периоде, а активная под-

держка уже ремоделированной лимфатической системы сердца способствует более эффективной компенсации ХСН. Открытие новых патогенетических механизмов уже давно известных и, на первый взгляд, достаточно изученных патологий позволяет взглянуть под другим углом на возможность их профилактики, лечения, а также откорректировать имеющиеся схемы терапии.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vieira JM, Norman S, Villa Del Campo C, et al. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2018;128(8):3402-12. doi:10.1172/JCI97192.
- Curley D, Lavin Plaza B, Shah AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2018;113(2):10. doi:10.1007/s00395-018-0668-z.
- Castelvecchio S, Careri G, Ambrogio F, et al. Myocardial scar location as detected by cardiac magnetic resonance is associated with the outcome in heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):143-9. doi:10.1093/ejcts/ezx197.
- Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J*. 2017;38(3):187-97. doi:10.1093/eurheartj/ehw002.
- Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(1):56-68. doi:10.1038/s41569-018-0087-8.
- Tatin F, Renaud-Gabardos E, Godet AC, et al. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction. *JCI Insight*. 2017;2(12):e93887. doi:10.1172/jci.insight.93887.
- Shimizu Y, Polavarapu R, Eskla KL, et al. Impact of Lymphangiogenesis on Cardiac Remodeling After Ischemia and Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(19):e009565. doi:10.1161/JAHA.118.009565.
- Dashkevich A, Hagl C, Beyersdorf F, et al. VEGF Pathways in the Lymphatics of Healthy and Diseased Heart. *Microcirculation*. 2016;23(1):5-14. doi:10.1111/micc.12220.
- Cui Y. The role of lymphatic vessels in the heart. *Pathophysiology*. 2010;17:307-14. doi:10.1016/j.pathophys.2009.07.006. Epub 2009 Nov 25.
- Dennis J, Wang M. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2(3):141-52. doi:10.4103/0975-3583.85260.
- Zhang Y, Bai Y, Jing Q, et al. Functions and Regeneration of Mature Cardiac Lymphatic Vessels in Atherosclerosis, Myocardial Infarction, and Heart Failure. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(6):507-15. doi:10.1089/lrb.2018.0023.
- Martinez-Corral I, Stanczuk L, Frye M, et al. Vegfr3-CreER T2 mouse, a new genetic tool for targeting the lymphatic system. *Angiogenesis*. 2016;19(3): 433-45. doi:10.1007/s10456-016-9505-x. Epub 2016 Mar 18.
- Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease. *Virchows Arch*. 2016; 469(1):3-17. doi:10.1007/s00428-016-1945-6. Epub 2016 May 12.
- Karunamuni G. The cardiac lymphatic system: An overview. New York: Springer Science+Biseness Media, 2013 p. 184. ISBN 978-1-4614-6773-1.
- Nakano T, Nakashima Y, Yonemitsu Y, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in the atherosclerotic intima of human coronary arteries. *Hum Pathol*. 2005;36:330-40. doi:10.1016/j.humpath.2005.01.001.
- Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, et al. Lymphangiogenesis in myocardial remodelling after infarction. *Histopathology*. 2007;51:345-53. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02785.x.
- Sun QN, Wang YF, Guo ZK. Reconstitution of myocardial lymphatic vessels after acute infarction of rat heart. *Lymphology*. 2012;45(2):80-6.
- Stolyarov VV, Lushnikova EL, Zuevskii VP, et al. Morphometric analysis of the lymph system in rat heart during myocardial infarction. *Bull Exp Biol Med*. 2002;134(8):233-6. (In Russ.) Столяров В.В., Лушников Е.Л., Зуевский В.П., и др. Морфометрический анализ лимфатической системы сердца крыс при инфаркте миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;134(8):233-36.
- Hong H, Jiang L, Lin Y, et al. TNF-alpha promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of gallbladder cancer through the ERK1/2/AP-1/VEGF-D pathway. *BMC Cancer*. 2016;16(1):240. doi:10.1186/s12885-016-2259-4.
- Solti F, Jellinek H, Gloviczki P, et al. Lymphatic cardiomyopathy: cardiac lymphostasis in the pathogenesis of arrhythmias. *Cor Vasa*. 1982;24(4):259-66.
- Park JH, Yoon JY, Ko SM, et al. Endothelial progenitor cell transplantation decreases lymphangiogenesis and adverse myocardial remodeling in a mouse model of acute myocardial infarction. *Exp Mol Med*. 2011;43:479-85. doi:10.3858/emmm.2011.43.8.054.
- Wada H, Suzuki M, Matsuda M, et al. VEGF-C and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e010355. doi:10.1161/JAHA.118.010355.
- Vuorio T, Ylä-Herttuala E, Laakkonen JP, et al. Downregulation of VEGFR3 signaling alters cardiac lymphatic vessel organization and leads to a higher mortality after acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2018;8(1):16709. doi:10.1038/s41598-018-34770-4.
- Cimini M, Cannatà A, Pasquinelli G, et al. Phenotypically heterogeneous podoplanin-expressing cell populations are associated with the lymphatic vessel growth and fibrogenic responses in the acutely and chronically infarcted myocardium. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173927. doi:10.1371/journal.pone.0173927.
- Henri O, Pouehe C, Houssari M, et al. Selective Stimulation of Cardiac Lymphangiogenesis Reduces Myocardial Edema

- and Fibrosis Leading to Improved Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016;133(15):1484-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020143.
26. Geissler HJ, Bloch W, Förster S, et al. Morphology and density of initial lymphatics in human myocardium determined by immunohistochemistry. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(5):244-8. doi:10.1055/s-2003-43080.
27. Mehlhorna U, Geissler HJ, Laine GA, et al. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:1220-30. doi:10.1016/s1010-7940(01)01031-4.
28. Davis KL, Laine GA, Geissler HJ, et al. Effects of myocardial edema on the development of myocardial interstitial fibrosis. *Microcirculation*. 2000;7(4):269-80.
29. Solti F, Ungváry G, Gloviczki P, et al. The effect of cardiac lymphostasis on the microcirculation of the heart: effect of cardiac lymphoedema on the development of an arteriovenous shunt circulation. *Lymphology*. 1981;14(3):122-6.
30. Ertl WK, Borders RJ, Outwater EK, et al. Location, size, and distribution of mediastinal lymph node enlargement in chronic congestive heart failure. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(4):485-9. doi:10.1097/00004728-200307000-00005.
31. Eliska O, Eliskova M, Miller AJ. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. *Lymphology*. 2006;39(2):76-83.
32. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A, et al. Morphological and quantitative changes of the initial myocardial lymphatics in terminal heart failure. *Lymphat Res Biol*. 2009;7(1):21-7. doi:10.1089/lrb.2008.1010.
33. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A, et al. Immunohistochemical study of remodeling of myocardial lymphatic and blood microvascular structures in terminal heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathy. *Lymphology*. 2010;43(3):110-7.
34. Marchetti C, Poggi P, Calligaro A, et al. Lymphatic system in human dilated cardiomyopathy. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1988;20(4):701-8.
35. Kholová I, Dragneva G, Cermáková P, et al. Lymphatic vasculature is increased in heart valves, ischaemic and inflamed hearts and in cholesterol-rich and calcified atherosclerotic lesions. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(5):487-97. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02431.x.
36. Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res*. 1991;68(6):1713-21.
37. Vuorio T, Tirronen A, Ylä-Herttuala S. Cardiac Lymphatics — A New Avenue for Therapeutics? *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(4):285-96. doi:10.1016/j.tem.2016.12.002.
38. Witte MH, Dumont AE, Clauss RH, et al. Lymph circulation in congestive heart failure: effect of external thoracic duct drainage. *Circulation*. 1969;39(6):723-33. doi:10.1161/01.cir.39.6.723.
39. Mahmoodzadeh S, Leber J, Zhang X, et al. Cardiomyocyte-specific Estrogen Receptor Alpha Increases Angiogenesis, Lymphangiogenesis and Reduces Fibrosis in the Female Mouse Heart Post-Myocardial Infarction. *J Cell Sci Ther*. 2014;5:153. doi:10.4172/2157-7013.1000153.
40. Yotsumoto G, Moriyama Y, Yamaoka A, et al. Experimental study of cardiac lymph dynamics and edema formation in ischemia/reperfusion injury--with reference to the effect of hyaluronidase. *Angiology*. 1998;49(4):299-305. doi:10.1177/000331979804900408.
41. Johns SC, Yin X, Jeltsch M, et al. Functional Importance of a Proteoglycan Co-Receptor in Pathologic Lymphangiogenesis. *Circ Res*. 2016;119(2):210-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308504.
42. Garmy-Susini B, Pizzinat N, Villeneuve N, et al. Cardiac lymphatic system. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(8-9):765-70. doi:10.1051/medsci/20173308022.
43. Trincot CE, Xu W, Zhang H, et al. Adrenomedullin Induces Cardiac Lymphangiogenesis After Myocardial Infarction and Regulates Cardiac Edema Via Connexin 43. *Circ Res*. 2019;124(1):101-13. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313835.

Телемедицина. “Детские” болезни или серьезные проблемы

Клочков В. А.

Институт кардиологии ФГБОУ ВО “Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского” Минздрава России. Саратов, Россия

Более столетия продолжают попытки использования разрабатываемых человечеством технических средств для общения врачей и пациентов, находящихся на большом расстоянии от медицинских учреждений. На первых порах это касалось, в основном, диагностики и лечения экстренных состояний, и было ограничено скромными возможностями средств коммуникации. Наблюдающийся в последнее время экспоненциальный рост мощности каналов связи, охват самых удаленных участков сетью Интернет, создают широчайшие возможности как для оказания квалифицированной консультативной помощи, так и для развития институтов профилактики заболеваний, в частности диспансеризации населения. Но, к сожалению, организация традиционной медицинской службы еще не готова в полной мере использовать эти возможности. Непрерывно идут поиски оптимальных форм информационного взаимодействия как врача с пациентом, так и участия в этом процессе структур управления медициной. Остается много нерешенных проблем взаимодействия

между государственной, страховой и частной медициной. Тем не менее, накопленный опыт позволяет надеяться, что будут разработаны оптимальные формы этой весьма перспективной отрасли медицины.

Ключевые слова: телемедицина, информационные медицинские сети, медицинские базы данных, диспансеризация населения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/01-2020

Рецензия получена 10/03-2020

Принята к публикации 25/03-2020



Для цитирования: Клочков В. А. Телемедицина. “Детские” болезни или серьезные проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2461. doi:10.15829/1728-8800-2020-2461

Telemedicine. “Childish” diseases or serious problems

Klochkov V. A.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

For more than a century, attempts to use modern technologies for communication between doctors and patients who are far from medical facilities have continued. At first, this was actualized mainly for the diagnosis and treatment of emergency conditions and was very limited. Recent exponential progress of communication technologies and Internet in most remote places allow both providing quality consultation care and developing disease prevention programs, in particular screening. But, unfortunately, in traditional medical organization, these opportunities cannot be fully actualized. The search for optimal communication forms between a doctor and a patient is ongoing. There remain many unsolved problems of the interaction between state, insurance and private medicine. Nevertheless, the accumulated experience suggests that this very promising branch of medicine will be developed.

Key words: telemedicine, healthcare information networks, medical databases, medical screening.

Relationships and Activities: none.

Klochkov V. A. ORCID: 0000-0001-7076-4610.

Corresponding author: v-klochkov1@yandex.ru

Received: 28/01-2020

Revision Received: 10/03-2020

Accepted: 25/03-2020

For citation: Klochkov V. A. Telemedicine. “Childish” diseases or serious problems. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2461. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2461

ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, США — Соединенные Штаты Америки, ЭКГ — электрокардиография.

Целью обзора является оценка текущего состояния телемедицины, как современного направления научной и практической медицины, сложившихся тенденций в этой области, наиболее значимых проблем и перспектив.

Всемирная организация здравоохранения определяет телемедицину как “оказание медицинских услуг, где расстояние является критическим фактором для медицинской помощи”. Осуществляют эти услуги специалисты, использующие информацион-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: v-klochkov1@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 385-49-35

[Клочков В. А. — в. н. с. отдела реабилитации, ORCID: 0000-0001-7076-4610].

ные и коммуникационные технологии обмена информацией для диагностики, лечения и профилактики болезней, оценки эффективности мероприятий, а также для непрерывного образования медицинских работников, т.е. все, что необходимо в интересах улучшения здоровья людей и сообщества [1].

Актуальность вопроса применения новых прорывных технологий обусловлена преобладающей долей неинфекционных заболеваний в структуре смертности развитых стран, несмотря на существенное увеличение расходов на лечение. Совершенно очевидно, что существует необходимость существенной концентрации усилий на профилактическом направлении борьбы с этой патологией, наносящей, к тому же, существенный материальный урон экономике. Телемедицина, разумеется, в данном аспекте занимает одно из первых мест.

Современная телемедицина началась в начале 1900-х гг в Нидерландах с передачи сердечных ритмов по телефону изобретателем электрокардиографии (ЭКГ) Виллемом Эйнтховеном. В 1940-х гг в Соединенных Штатах Америки (США) рентгенографические изображения начали передаваться по междугородному фототелеграфу в Пенсильвании [2].

Приблизительно 7 млн пациентов в США будут пользоваться услугами телемедицины только в этом году; спрос будет продолжать расти. Низкие ставки возмещения и отсутствие национальных законов о лицензировании ограничивают возможности многих страховых компаний в стране в предложении телемедицинских услуг. Правила и положения, касающиеся участия членов вспомогательной команды в телемедицине, варьируются от штата к штату. Области будущего роста включают лечение хронических заболеваний и уход в больнице на дому.

Телемедицина успешно используется для улучшения доступа пациентов к медицинской помощи при одновременном снижении затрат на здравоохранение. В 2016г, по оценкам, 61% медицинских учреждений США и от 40% до 50% больниц США используют телемедицину. С 2012 по 2013гг рынок телемедицины вырос на 60% [3].

Сегодня телемедицина используется в различных областях медицины, включая радиологию, неврологию и общую патологию, а также в различных государственных организациях США, начиная от Национального управления по авиации и заканчивая Департаментом по делам ветеранов. Последний, в частности, является лидером в области телемедицины. В 2012г в результате использования телемедицинских технологий он сократил число госпитализаций по психической нозологии на >40%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) на 25%, сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких на 20%. В 2015г было проведено ~2,1 млн телемедицинских консультаций для 677 тыс. ветеранов [4].

В настоящее время в мире, в основном в странах с развитой телемедициной (США, Евросоюз), существуют два типа телемедицинских программ.

1. Синхронные программы, которые осуществляются в режиме реального времени и представляют собой живое двустороннее взаимодействие между пациентом и поставщиком медицинских услуг. Они включают в себя виртуальные визиты, которые проводятся с использованием пациентом смартфона, планшета или компьютера с камерой. При использовании смартфона или планшета пациентам необходимо предварительно загрузить приложение, которое связывает их с провайдером.

2. Асинхронные программы, также известные как приложения “хранение и пересылка”, которые не являются непосредственными и включают передачу рисунков, видео и других клинических данных в форме информации, которую поставщик здравоохранения только просматривает и на которую реагирует позднее. В этом случае пациенты могут носить на себе медицинские устройства для мониторинга и отслеживания витальных параметров (например, кровяное давление) в личном приложении здоровья, которое они передают с помощью смартфона своему медицинскому менеджеру [5].

Телемедицина позволяет пациентам, проживающим в сельских и в городских районах, получать доступ к медицинскому обслуживанию, когда им это необходимо. В настоящее время ~59 млн американцев проживают в районах с дефицитом медицинских работников — это сельские и городские районы с недостаточной сетью амбулаторных учреждений. Эти пациенты часто сталкиваются с длительными задержками при попытке назначить визит к врачу и могут испытывать проблемы с непрерывностью лечения, если они не могут видеть одного и того же поставщика медицинских услуг при каждом посещении.

Телемедицина обеспечивает доступ к медицинской помощи и нетранспортабельным больным. Для некоторых пациентов, например, страдающих муковисцидозом, которые не хотят приходить в больницу из-за боязни заразиться инфекциями, устойчивыми к антибиотикам, посещение виртуального офиса может быть безопаснее [6].

В то же время, телемедицина помогает сократить расходы на здравоохранение за счет оптимизации распределения персонала и ресурсов в медицинском учреждении и по всей системе. Она позволяет поставщикам первичной медико-санитарной помощи проводить встречи без участия дополнительного персонала в любое время, тем самым увеличивая её доступность, уменьшает влияние неявки пациентов, улучшает сотрудничество пациента с врачом и, таким образом, результаты лечения, а также сокращает количество ненужных визитов в офис и отделение неотложной помощи и госпита-

лизацию. Последний пункт особенно важен для центров престарелых, чьи обитатели, как известно, имеют высокие показатели госпитализации. В этих учреждениях круглосуточная медицинская помощь может быть недоступна, а телемедицина может помочь в устранении распространенных проблем [7].

Отдельно следует коснуться применения телемедицины в кардиологии, где телемедицина используется, в основном, в трех ситуациях: до стационара (неотложная или амбулаторная), в стационаре и после выписки (реабилитация). Кроме того, телекардиология также может быть разделена в зависимости от спектра заболеваний, таких как СН, острый коронарный синдром и реабилитация.

На этапе диагностики телеконсультации имеют целью снизить количество необязательных амбулаторных услуг, несмотря на риск увеличения количества обращений к специалисту. В одной из крупнейших серий удаленных телеконсультаций в педиатрии телеэхокардиография использовалась либо в режиме реального времени, либо с использованием функции сохранения и пересылки. Доказано, что дистанционная эхокардиография повышает качество медицинской помощи и предотвращает ненужную госпитализацию [8].

ЭКГ-диагностика инфаркта миокарда (ИМ) и аритмий утвердилась как самый распространенный дистанционный метод в кардиологии. Имеются определенные доказательства того, что телемедицинские процедуры, в частности передача ЭКГ, сопряжены с более низкой внутрибольничной смертностью, о которой сообщалось в недавнем метаанализе, включающем 16960 пациентов [9]. Что касается нарушений сердечного ритма, дистанционная непрерывная запись ЭКГ выявляла аритмии в амбулаторных условиях лучше, чем стандартный холтеровский тест, а экстренные сердечно-сосудистые события впоследствии наблюдались реже при использовании регулярной трансляции ЭКГ [10].

СН является важной и частой причиной нарушений, приводящих к смерти (290 тыс. человек в год) [11]. Было проведено несколько исследований с использованием телемедицинских технологий для борьбы с СН, связанной с госпитализацией, и обусловленными этим расходами на здравоохранение. Телемедицина может помочь пациентам с СН за счет сокращения количества посещений больниц, увеличения приверженности к лечению и повышения качества жизни. Устройства, используемые в мониторинге, позволяют пациентам с СН вести самостоятельную жизнь, отслеживая данные о жизненно важных показателях [12, 13].

Телемедицинская реабилитация пациентов, выживших после инсульта, появилась в качестве многообещающего вмешательства для дистанционного контроля над физической, профессиональной, речевой и другими формами терапии, направленной

на улучшение двигательного, когнитивного и психоневрологического дефицита после инсульта. В обзоре, охватывающем 22 публикации, обсуждены результаты реабилитационных методов, направленных на восстановление моторики (18) и высших кортикальных функций (2). В целом, дистанционные реабилитационные вмешательства были связаны с уменьшением двигательного дефицита, более высокой степенью восстановления кортикальных функций во всех оцененных исследованиях, но значительные различия между вмешательствами по сравнению с контрольными группами были зарегистрированы лишь в 8 из 22 исследований в пользу телемедицинских реабилитационных групп, в то время как остальные 14 исследований сопровождались незначительными различиями [14].

Лечение острого ИМ и острой СН требует быстрых решений, чтобы избежать необратимого повреждения миокарда. По данным метаанализа, сортировка, проводимая до стационарного этапа с использованием удаленных консультаций, привела к двукратному сокращению времени начала лечения при остром ИМ [15]. В Дании удалось использовать транспортировку вертолетами для обеспечения оптимального лечения ИМ в сроки, предложенные в последних руководствах [16].

Кардиологическая реабилитация включает в себя все действия, применяемые в отношении пациента, страдающего сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), чтобы обеспечить общее благополучие. Было доказано, что веб-портал полезен для образования пациентов в области реабилитации и имеет значительный эффект для увеличения грамотности пациента в области электронных инструментов здравоохранения [17].

Особое внимание заслуживает использование телемедицинских технологий в такой разновидности профилактической медицины, как мероприятия в организованном коллективе. В настоящее время рабочее место рассматривается как оптимальная организационная форма для реализации индивидуальных и групповых мер профилактики ССЗ, которые в течение 12 мес. показали клиническую эффективность в отношении факторов риска ССЗ, а также продемонстрировали экономическую целесообразность по снижению временной нетрудоспособности по поводу ССЗ при умеренных затратах на реализацию этой программы со стороны работодателя [18]. Экономический эффект внедрения профилактических программ в организованных коллективах продемонстрирован в ряде зарубежных исследований, в которых профилактика на рабочем месте привела к сокращению затрат работодателя, ассоциированных с отсутствием работника на рабочем месте на 25-30% в течение 3,6 лет по сравнению с лицами, не участвовавшими в программе [19]. Выгоды от реализации профилактических про-

грамм на рабочем месте для работодателя могут быть как экономическими (возврат инвестиций в программу за счет сокращения временной нетрудоспособности и затрат на лечение, а также снижения текучести кадров), так и имиджевыми (повышение доверия к компании на рынке, имидж социально ответственного работодателя) [20].

Весьма интересно оригинальное направление телемедицинских технологий — применение их в местах лишения свободы, которые с известной долей допущения тоже можно отнести к организованным сообществам. Часть проблем, существующих в этих коллективах, можно было бы разрешить с помощью дистанционной медицины. Специфика этих организаций накладывает серьезные ограничения на объем и качество диагностики и лечения граждан, отбывающих наказание, но, тем не менее, не лишенных по закону права получения медицинской помощи.

Первый опыт распространения телемедицины на тюрьмы относится к 70-м гг XX века, когда в США начались телеконсультации между тюрьмой округа Дейд, университетом Майами и Мемориальной больницей Джексона [21].

Авторы обзора применения телемедицины в пенитенциарных заведениях Испании сравнили процедуры оказания помощи, бытующие в настоящее время, с первыми годами использования телемедицинских технологий в ряде тюрем [22]. Обычные поездки имеют негативные последствия для пациентов: они сложны и дороги, требуют процессов поиска и идентификации, проверки безопасности, содержания под стражей в полиции и специальных транспортных средств. Они влияют на достоинство пациента, т.к. их видят в общественных местах под стражей и в наручниках. Пребывание в тюрьме ограничивает права, что не должно идти дальше, чем это строго необходимо для соблюдения целей интернирования. Применение же современных технологий позволяет снизить затраты в 1,5 раза.

Телемедицинские технологии используются и в специальных узкопрофессиональных сферах, например, в разведывательных службах с целью постоянного неинвазивного мониторинга состояния своих сотрудников для быстрого разрешения критических ситуаций и даже отзыва их в случае ухудшения здоровья [23].

Однако, как это часто бывает с внедрением новых технологий, возникли противоречия с существующей системой медпомощи юридического, технического и этического порядка. Первые были связаны с отсутствием государственного регламента проведения и оплаты телеконсультаций, вторые связаны с необходимостью вести электронную регистрацию медицинских документов сразу двух форматов: общегражданского и ведомственного, третьи же

обусловлены необходимостью сохранения конфиденциальности процесса передачи данных.

Средняя оценка эффективности телемедицины для отечественного медицинского бизнеса, под которой подразумевается, в т.ч. прибыль, составляет три балла из пяти. Представители частных клиник объясняют невысокий показатель тем, что вступивший в силу закон до сих пор дорабатывается принятием новых подзаконных актов, в связи с чем отрасль до конца не отрегулирована.

Особое место в телемедицине занимает телеобразование, которое в основном используется в качестве метода смешанного обучения в сочетании с традиционным под руководством инструктора, где, например, лекция дополняется интерактивным учебным пособием или демонстрацией операции. Дистанционное обучение используется для самообразования, а также сдачи тестов и экзаменов. Автоматизированное отслеживание и составление отчетов о текущей деятельности учащихся уменьшают административную нагрузку на преподавателей. Кроме того, электронное обучение может быть спроектировано так, чтобы включать оценку результатов [24].

Что касается домашней телемедицины, попытки внедрения которой продолжают уже довольно долго, то на сегодняшний день решений, удовлетворяющих обе стороны: медицину и пациента, пока нет. В обзоре литературы за 2000-2015гг, посвященном телемедицинским вмешательствам для лечения в домашних условиях артериальной гипертонии, сахарного диабета, СН, астмы, хронической обструктивной болезни легких или для ухода за пожилыми пациентами утверждается, что систематизированного подхода в этой области не существует и давать общую оценку эффективности мероприятий пока невозможно [25].

На взгляд автора настоящей статьи, совершенно необходимо затронуть и нерешенный вопрос построения в России новой модели диспансеризации на базе Единой Государственной Информационной Системы Здравоохранения. Группой экспертов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова предложена четырехэтапная система диспансеризации. Первый этап предназначен для скрининга населения на выявление 3-5% лиц с высоким риском инвалидности и смертности. Рассчитывается риск опасных заболеваний с прогнозом на ближайшие 10 лет. Лиц с высоким риском направляют на второй этап в диагностические центры, центры здоровья и т.п. На третьем этапе индивидуально подбираются эффективные оздоровительные средства. Четвертый этап заключается в мониторинге устойчивости позитивных результатов, который, естественно, зависит от успешности взаимодействия пациента и врача [26]. Однако в текущей версии Единой Государственной Информационной Системы Здравоохра-

нения, к большому сожалению, диспансеризация как объект приложения не упоминается.

Заключение

Совершенной модели телемедицины не существует и вряд ли она будет создана. В каждой конкретной стране существуют разные концепции здравоохранения: бесплатная, частная, страховая при различной системе общественного устройства. Конечным результатом, разумеется, должно быть улучшение продолжительности и качества жизни человека.

Литература/References

- World Health Organization (WHO). A Health Telematics Policy in Support of WHO's Health-For-All Strategy for Global Health Development: Report of the WHO Group Consultation on Health Telematics, 11-16 December, Geneva 1997. World Health Organization, Geneva, 1998. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63857>.
- Bashshur RL, Shannon G, Krupinski EA, Grigsby J. Sustaining and realizing the promise of telemedicine. *Telemed J E Health*. 2013;19(5):339-45. doi:10.1089/tmj.2012.0282.
- US Department of Health and Human Services. Report to Congress: e-health and telemedicine. <https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/206751/TelemedicineE-HealthReport.pdf>. Accessed: 12 September 2016.
- Congressional Research Service. Telehealth and Telemedicine: description and issues. March 29, 2016. <https://www.senate.gov/CRSpubs/757e3b90-ff10-497c-8e8c-ac1bdbb3aaf.pdf>.
- Qiang CZ, Yamamichi M, Hausman V, Altman D. Mobile Applications for the Health Sector. World Bank. 2011 <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.918.4342>.
- Bashshur RL, Goldberg MA. The origins of telemedicine and e-Health. *Telemed J E Health*. 2014;20(3):190-1. doi:10.1089/tmj.2014.9996.
- Grabowski DC, O'Malley AJ. Use of telemedicine can reduce hospitalizations of nursing home residents and generate savings for Medicare. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(2):244-50. doi:10.1377/hlthaff.2013.0922.
- Krishnan A, Fuskas M, Dixon R, Sable CA. The evolution of pediatric tele-echocardiography: 15-year experience of over 10,000 transmissions. *Telemed J E Health*. 2014;20:681-6. doi:10.1089/tmj.2013.0279.
- Marcolino MS, Maia LM, Oliveira JAQ, et al. Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019 Oct;105(19):1479-86. doi:10.1136/heartjnl-2018-314539.
- Marcolino MS, Santos TMM, Stefanelli FC, et al. Cardiovascular emergencies in primary care: an observational retrospective study of a large-scale telecardiology service. *Sao Paulo Med J*. 2017;135:481-7. doi:10.1590/1516-3180.2017.0090110617.
- de la Torre Díez I, García-Zapirain B, Méndez-Zorrilla A, López-Coronado M. Monitoring and Follow-up of Chronic Heart Failure: a Literature Review of eHealth Applications and Systems. *J Med Syst*. 2016;40:179. doi:10.1007/s10916-016-0537-y.
- Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, et al. A metaanalysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1683-94. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.017.
- Hwang R, Mandrusiak A, Morris NR, et al. Assessing functional exercise capacity using telehealth: Is it valid and reliable in patients with chronic heart failure? *J Telemed Telecare*. 2017;23:225-32. doi:10.1177/1357633X16634258.
- Sarfo FS, Ulasavets U, Opere-Sem OK, Oviagele B. Tele-Rehabilitation after Stroke: An Updated Systematic Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;7(9):2306-18. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.013.
- Brunetti ND, De Gennaro L, Corrales M, et al. Pre-hospital electrocardiogram triage with telemedicine near halves time to treatment in STEMI: A meta-analysis and meta-regression analysis of non-randomized studies. *Int J Cardiol*. 2017;232:5-11. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.055.
- Clemmensen P, Schoos MM, Lindholm MG, et al. Pre-hospital diagnosis and transfer of patients with acute myocardial infarction — a decade long experience from one of Europe's largest STEMI networks. *J Electrocardiol*. 2013;46:546-52. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.07.004.
- Melholt C, Joensson K, Spindler H, et al. Cardiac patients' experiences with a tele-rehabilitation web portal: Implications for eHealth literacy. *Patient Educ Couns*. 2018;101:854-61. doi:10.1016/j.pec.2017.12.017.
- Kontsevaya AV, Kalinina AM, Belonosova SV, et al. The economic efficiency of the implementation of multifactorial prevention of cardiovascular diseases in an organized team of employees of a technical research institute. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(4):469-73. (In Russ.) Концевая А.В., Калинина А.М., Белоносова С.В. и др. Экономическая эффективность реализации многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в организованном коллективе сотрудников технического научно-исследовательского института. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010; 6(4):469-73.
- Chapman LS. Meta-evaluation of worksite health promotion economic return studies: 2005 update. *Am J Health Promot*. 2005;19(6):1-11. doi:10.4278/0890-1171-19.4.TAHP-1.
- Goetzel RZ, Ozminkowski RJ. The Health and Cost Benefits of Work Site Health Promotion Programs. *Annual Review of Public Health*. 2008;29:303-23. doi:10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090930.
- Vladymyrskiy A, Jordanova M, Lievens F. A Century of Telemedicine: Curatio Sine Distantia et Tempora. Sofia, Bulgaria, 2016. P.345, Ch.2 — "Telecardiology". pp 73-75. ISBN 978-619-90601-0-0.
- Mateo M, Alvares R, Cobo C, et al. Telemedicine: contributions, difficulties and key factors for implementation in the prison setting. *Rev Esp Sanid Penit*. 2019; 21(2):95-105.
- Emeli-Komolafe J. Telehealth, Telemedicine or Electronic Health Simplified. New York: Xlibris, 2014. P. 128. ISBN 9781499027365
- Masic I. E-learning as new method of medical education. *Acta Inform Med*. 2008;16(2):102-17. doi:10.5455/aim.2008.16.102-17.
- Bertoncello C, Colucci M, Baldovin T, et al. How does it work? Factors involved in telemedicine home-interventions effectiveness: A review of reviews. *PLoS One*. 2018 Nov 15;13(11):e0207332. doi:10.1371/journal.pone.0207332.
- Gundarov IA, Starodubov VI, Safonov AL, Soboleva NP. The threat of a demographic personnel crisis in Russia and ways to overcome it. Health care of the Russian Federation. 2017;61(1):5-9. (In Russ.) Гундаров И.А., Стародубов В.И., Сафонов А.Л., Соболева Н.П. Угроза демографического кадрового кризиса в России и пути его преодоления. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(1):5-9. doi:10.18821/0044-197X-2017-61-1-5-10.

21 апреля 2020г известному российскому терапевту и кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой терапии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Юрию Исаевичу Гринштейну исполнилось 70 лет

В 1975г Гринштейн Ю.И. окончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института. В 1976-1980гг он стал врачом лаборатории гемодиализа Краевой больницы; выполнял наложение артериовенозных шунтов и сосудистых анастомозов, проводил сеансы гемодиализа больным с острой и хронической почечной недостаточностью, был одним из основоположников хронического гемодиализа в Красноярском крае. С 1980г — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 Красноярского медицинского института, а с 1993г — доцент этой же кафедры. В 1985г защитил в Москве кандидатскую диссертацию, в 1994г — докторскую в Сибирском медицинском университете, г. Томск. С 1993г — заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС (ныне Институт последипломного образования) Красноярского государственного медицинского университета (КрасГМА).

В 1996-1998гг Ю. И. Гринштейн — проректор КрасГМА по лечебной работе и последипломному образованию, с 1998г по 2003г, по совместительству с заведованием кафедрой, возглавлял Краевой Центр интенсивной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии на этапе его становления, внес существенный вклад в развитие современных технологий в кардиологии и кардиохирургии в Красноярском крае. Были налажены тесные контакты с ведущими кардиохирургическими центрами страны и за рубежом, позволившие подготовить квалифицированные кардиохирургические кадры и в достаточно короткие сроки начать операции на открытом сердце в Красноярске. За годы руководства Центром в клинике стали выполняться операции коронарного шунтирования, протезирования клапанов сердца, быстрыми темпами развивалась инвазивная кардиология.

Научные интересы Ю.И. Гринштейна весьма широки и связаны с изучением молекулярно-клеточных механизмов прогрессирования патологии сосудов и гемостаза различного генеза, а также разработкой новых методов ранней диагностики и лечения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, патологии почек. Известны его многолетние работы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам и изучению предикторов сосудистых тромбозов, а также работы последнего пятилетия по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Красноярском крае в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Юрий Исаевич — постоянный участник научных конгрессов в России и за рубежом; его доклады и лекции по актуальным вопросам терапии и кардиологии

хорошо известны специалистам. Гринштейн Ю.И. является членом Российского и Европейского обществ кардиологов, профильной комиссии МЗ РФ по кардиологии, центрального совета российского научного медицинского общества терапевтов, председатель научно-практического общества терапевтов Красноярского края и регионального отделения РМОАГ, член редакционной коллегии журналов “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Креативная кардиология”, “Неотложная кардиология”, “Сибирский медицинский журнал, Томск”, “Сибирское медицинское обозрение”, “Тихоокеанский медицинский журнал”, “Кардиология: новости, мнения, обучение”.

Под руководством Гринштейна Ю.И. защищены 20 диссертационных работ, он автор 570 печатных работ, 6 монографий, пособия для врачей “Неотложная помощь в терапии и кардиологии”, 23 патентов РФ на изобретения, 76 рационализаторских предложений. На протяжении многих лет успешно занимается образовательной деятельностью в области клиники внутренних болезней и кардиологии, много сил отдает любимой клинической работе. Большое внимание Юрий Исаевич уделяет работе с молодежью, подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров. Подготовленные с его участием специалисты работают как в РФ, так и за рубежом. Аспиранты и ученики Юрия Исаевича выступают с докладами на крупных российских и европейских конгрессах кардиологов, побеждают на российских интеллектуальных конкурсах специалистов.

Гринштейн Ю.И. — региональный руководитель 15 крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности лекарственных средств.

В 2014г Юрию Исаевичу присвоено почетное звание “Заслуженный врач России”, он награжден знаком “Отличник здравоохранения”, является лауреатом профессорской премии мэра г. Красноярска.

Юрий Исаевич Гринштейн — высококвалифицированный специалист в терапии и кардиологии, хорошо известен как врач интернист, педагог и ученый-исследователь России.

Ученики, коллеги и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” поздравляют Юрия Исаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих достижений.



СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ COVID-19 ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ:

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ОСНОВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
- Острая сердечная недостаточность
- Острая почечная недостаточность
- Сепсис
- Геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови (ДВС)
- Полиорганная недостаточность
- Вторичные бактериальные инфекции

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

- Сердечно-сосудистые заболевания
- Заболевания легких
- Сахарный диабет



БИОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ ARCHITECT c, позволяющие определять уровни:

- С-реактивного белка (СРБ)
- Ферритина
- Д-димера
- Креатинкиназы МВ (СК-МВ) активность
- Гликированного гемоглобина (HbA1c)
- Основных биохимических параметров (глюкоза, альбумин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, креатинин, мочевина и другие).

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ ARCHITECT i, позволяющие определять уровни биомаркеров:

- Прокальцитонина (PCT)
- Сердечного тропонина I высокочувствительным методом (hsTnI)
- Креатинкиназы МВ (СК-МВ) по массе
- Ферритина
- Натрийуретического пептида типа В (BNP)
- НГАЛа (urine NGAL) и многих других показателей

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ СЕМЕЙСТВА CELL-DYN

Подсчет лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, гемоглобина и тромбоцитов из общего анализа крови (ОАК) могут помочь предсказать неблагоприятное прогрессирование COVID-19 и предоставить важную прогностическую информацию.

Список литературы

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Временные методические рекомендации от 28.04.2020, Версия 6, Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19/ /25 мая 2020
2. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19, Рабочая группа: Шляхто Е. В. и др. (27 марта 2020) - <https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf> /25 мая 2020
3. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Consilium Medicum. 2015; 3: 8–37.
4. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-2019 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, Zhou et al, Lancet, 9 марта 2020
5. Galli C, Plebani M. Clinical laboratory and SARS-CoV-2 infection: where do we stand? Clin Chem Lab Med. 2 апреля 2020 [Предпечатная электронная публикация] https://www.researchgate.net/publication/340390955_Clinical_laboratory_and_SARS-CoV-2_infection_where_do_we_stand
6. IFCC Information Guide on COVID-19 (Обновлено 4 мая 2020) - <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
7. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis, дата обращения 10 марта 2020 [Предпечатная электронная публикация] <https://www.clinicalkey.com/#/content/journal/1-s2.0-S0033062020300554>

Информация предназначена для медицинских специалистов.

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Россия, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 258-42-70 (80)

Факс: +7 (495) 258-42-71 (81)
E-mail: info.add.russia@abbott.com
Веб-сайт: www.ru.abbott

ARCHITECT, CELL-DYN и Choose transformation являются товарными знаками компании Abbott Laboratories, зарегистрированными в различных юрисдикциях.
© 2020 Abbott Laboratories. ADD-00071195-RU

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 3,227
импакт-фактор (2018) 1,050

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 19 3'2020

Главный редактор	Оганов Р. Г. (Москва)
Заместители главного редактора	Драпкина О. М. (Москва) Шальнова С. А. (Москва)
Ответственный секретарь	Толпыгина С. Н. (Москва)
Ответственный редактор номера	Драпкина О. М. (Москва)
Редакционная коллегия	Бойцов С. А. (Москва) Бритов А. Н. (Москва) Бузиашивили Ю. И. (Москва) Бубнова М. Г. (Москва) Васюк Ю. А. (Москва) Вебер В. Р. (Великий Новгород) Габинский Я. Л. (Екатеринбург) Галевич А. С. (Казань) Глезер М. Г. (Москва) Горбунов В. М. (Москва) Гринштейн Ю. И. (Красноярск) Драпкина О. М. (Москва) Калинина А. М. (Москва) Концевая А. В. (Москва) Мамедов М. Н. (Москва) Марцевич С. Ю. (Москва) Небиеридзе Д. В. (Москва) Недогода С. В. (Волгоград) Ойроткинова О. Ш. (Москва) Подзолков В. И. (Москва) Погосова Н. В. (Москва) Скрипникова И. А. (Москва) Таратухин Е. О. (Москва) Толпыгина С. Н. (Москва) Шальнова С. А. (Москва) Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Международный редакционный совет	Алекперов Э. З. (Баку, Азербайджан), Чазова И. Е. (Москва, Россия), Габинский В. Л. (Атланта, США), Митьковская Н. П. (Минск, Республика Беларусь), Сейсембеков Т. З. (Астана, Казахстан), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)
Редактор	Метельская В. А. (Москва)
Шеф-редактор	Родионова Ю. В. (Москва)
Выпускающий редактор	Рыжова Е. В. (Москва)
Корректор	Чекрыгина Л. Л. (Москва)
Адрес Редакции:	101990, Москва, Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3 тел./факс: +7 (495) 621 01 22; тел. +7 (495) 623 86 36 e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru
Издательство:	ООО "Силиция-Полиграф" 115478, Москва, а/я 509 тел. +7 (985) 768 43 18 e-mail: cardio.nauka@yandex.ru www.roscardio.ru

Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПМ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 3,227
Impact-factor (2018) 1,050

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

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

Periodicity — 6 issues per year

Circulation — 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Andreeva V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

Font's license №180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.19 3'2020

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Executive secretary

Tolpygina S. N. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Drapkina O. M. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Buzjashvili J. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Bubnova M. G. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Veber V. R. (Velikiy Novgorod)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Galjavich A. S. (Kazan')

Pogosova N. V. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Scripnikova I. A. (Moscow)

Gorbunov V. M. (Moscow)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk)

Tolpygina S. N. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

International advisory board

Elman Z. Alekperov (Baku, Azerbaijan), Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Vladimir L. Gabinsky (Atlanta, USA), Natalya P. Mitkovskaya (Minsk, Republic of Belarus), Telman Z. Seysembekov (Astana, Kazakhstan), Mohamed Abdel Shafy Tabl. (Benha, Egypt), Gerald H. Tomkin (Dublin, Ireland), Richard Williams (Oxford, United Kingdom), Zaza Yakobishvili (Tel Aviv, Israel)

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,
Moscow 101990, Russia
Tel./Fax: +7 (495) 621 01 22;
Tel. +7 (495) 623 86 36
e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Publisher:

Silicea-Poligraf
115478, Moscow, a/ja 509
Tel. +7 (985) 768 43 18
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
www.roscardio.ru

Содержание

Согласованное мнение экспертов

Драпкина О. М., Гамбарян М. Г., Горный Б. Э., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Новикова Н. К., Попович М. В., Рыбаков И. А., Калинина А. М.
Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Иванова Л. П., Дмитриева Н. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.

Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

Эпидемиология

Драпкина О. М., Самородская И. В., Сивцева М. Г., Какорина Е. П., Брико Н. И., Черкасов С. Н., Цинзерлинг В. А., Мальков П. Г.
Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19

Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Явелов И. С., Драпкина О. М.
COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии

Драпкина О. М., Васильева Л. Э.
Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19

Обзоры

Карамнова Н. С., Драпкина О. М.
COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций)

Гамбарян М. Г., Драпкина О. М.
Курение табака и COVID-19: старый враг в новом облики. Обзор текущей научной литературы

Contents

Expert consensus

270 *Drapkina O. M., Gambaryan M. G., Gorny B. E., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Novikova N. K., Popovich M. V., Rybakov I. A., Kalinina A. M.*
Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases

295 *Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Tolpygina S. N., Ivanova L. P., Dmitrieva N. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.*
Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases

Epidemiology

302 *Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Sivtseva M. G., Kakorina E. P., Briko N. I., Cherkasov S. N., Zinserling V. A., Malkov P. G.*
COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate

Treatment of patients with cardiovascular diseases

310 *Yavelov I. S., Drapkina O. M.*
COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment

319 *Drapkina O. M., Vasilyeva L. E.*
Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19

Reviews

327 *Karamnova N. S., Drapkina O. M.*
COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines)

331 *Gambaryan M. G., Drapkina O. M.*
Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications

Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

Драпкина О. М., Гамбарян М. Г., Горный Б. Э., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Новикова Н. К., Попович М. В., Рыбаков И. А., Калинина А. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Москва, Россия

Ключевые слова: консенсус экспертов, хронические неинфекционные заболевания, профилактика, пандемия, факторы риска, изоляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/05-2020

Принята к публикации 01/06-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Гамбарян М. Г., Горный Б. Э., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Новикова Н. К., Попович М. В., Рыбаков И. А., Калинина А. М. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605

Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases

Drapkina O. M., Gambaryan M. G., Gorny B. E., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Novikova N. K., Popovich M. V., Rybakov I. A., Kalinina A. M. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Russian Society of the Prevention of Non-Communicable Diseases. Moscow, Russia

Key words: expert consensus, chronic non-communicable diseases, prevention, pandemic, risk factors, isolation.

Received: 22/05-2020

Accepted: 01/06-2020

Relationships and Activities: none.

For citation: Drapkina O. M., Gambaryan M. G., Gorny B. E., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Novikova N. K., Popovich M. V., Rybakov I. A., Kalinina A. M. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2605. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2605

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Gambaryan M. G. ORCID: 0000-0003-4018-8645, Gorny B. E. ORCID: 0000-0002-9589-0186, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kontsevaya A. V.* ORCID: 0000-0003-2062-1536, Novikova N. K. ORCID: 0000-0001-8412-4155, Popovich M. V. ORCID: 0000-0003-2594-3446, Rybakov I. A. ORCID: 0000-0003-2212-1420, Kalinina A. M. ORCID: 0000-0003-2458-3629.

*Corresponding author: AKontsevaya@gnicpm.ru

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НМИЦ ТПМ — Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины, ФА — физическая активность, COVID-19 — Coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: AKontsevaya@gnicpm.ru

Тел.: + 7 (495) 223-49-58

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Гамбарян М. Г. — к.м.н., руководитель Федерального центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Горный Б. Э. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-9589-0186, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Концевая А. В.* — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Новикова Н. К. — к.п.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8412-4155, Попович М. В. — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0003-2594-3446, Рыбаков И. А. — руководитель отдела внедрения корпоративных программ, ORCID: 0000-0003-2212-1420, Калинина А. М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629].

Введение

Пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019) поставила перед медицинскими работниками не только задачи своевременной, быстрой и точной диагностики и оказания медицинской помощи больным, но и помощи больным хроническими заболеваниями и практически здоровым людям, оказавшимся в условиях строгой самоизоляции.

Вспышка новой коронавирусной инфекции произошла в конце 2019г в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было дано временное название 2019-nCoV. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020г присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19, а возбудителю Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020г присвоил официальное название — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Министерство здравоохранения Российской Федерации выпустило временные Методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” 6 версии (28.04.2020).

Настоящий консенсус экспертного мнения является дополнением к Методическим рекомендациям и фокусирует внимание на вопросах образа жизни и профилактики осложнений хронических заболеваний у населения, находящегося в вынужденных в связи с пандемией условиях самоизоляции. Консенсус предназначен для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей-специалистов разного профиля, к которым в период пандемии обращаются пациенты за амбулаторной или стационарной помощью.

Что известно о передаче и распространении COVID-19?

Согласно данным ВОЗ, вирус SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным путем и через контакт с зараженными поверхностями (мебель, оборудование и др.). Обсуждается возможность передачи вируса фекально-оральным путем. Длительность выживания вируса на поверхностях пока точно не установлена, однако предполагается, что по этому параметру вирус SARS-CoV-2 схож с другими представителями семейства коронавирусов. По данным исследований (включая предварительные данные о возбудителе COVID-19), вирус может сохранять жизнеспособность на поверхностях от нескольких часов до нескольких дней. Конкретные сроки зависят от ряда условий (например, тип поверхности, температура и влажность окружающей среды и др.).

Соблюдая меры предосторожности, можно снизить риск заражений. Хорошо известно, что к таким мерам относятся правила личной гигиены (мытьё рук как можно тщательнее и чаще, влажная уборка помещений и пр.), а также меры специфической защиты, регламентированные санэпидслужбой.

Вероятность того, что инфекция может передаваться от заболевшего человека через дистанционно заказанные товары, низка, равно как и риск заражения вирусным возбудителем COVID-19 от упаковки, которая подвергалась перемещению, перевозке и находилась под воздействием различных погодных и температурных условий.

Важно следить за обновлением информации о нормативно-распорядительных мерах федеральных, региональных и местных органов власти по коронавирусной инфекции и выполнять рекомендации специалистов, чтобы оградить себя, своих близких и своих пациентов от заражений.

Меры защиты от заражения COVID-19 медицинских работников в медицинских организациях общего профиля

К наиболее распространенным симптомам COVID19 относятся повышение температуры тела, утомляемость, одышка и сухой кашель. У ряда пациентов могут отмечаться заложенность носа, насморк, фарингит, сыпь или диарея. Как правило, симптомы развиваются постепенно и носят чаще слабо выраженный характер.

Общие меры личной защиты медицинских работников:

- регулярное тщательное мытьё рук с мылом;
- обработка рук дезинфицирующими растворами;
- ношение медицинских масок, респираторов с соблюдением правил их ношения;
- замена маски на новые каждые 2 ч, недопущение повторного использования масок или перчаток;
- использование спецодежды медицинского работника при необходимости;
- избегать прямого контакта с биологическими жидкостями больного, особенно с выделениями из ротовой полости или дыхательных путей, и с калом больного.

Общие меры эпидемиологической защиты в помещениях медицинских организаций:

- проведение дезинфекционных мероприятий по действующему регламенту;
- обеспечение обеззараживания воздуха в помещениях;
- соответствующая утилизация отходов, включая класс В.

Элиминационные мероприятия личной защиты и барьерные средства:

- орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором натрия хлорида, исполь-

зование барьерных спреев (с целлюлозой микронизированной растительного происхождения, интерфероном-альфа);

— в случае контакта с зараженным COVID-19 пациентом рекомендовано контролировать состояние своего здоровья в течение 14 дней с момента последнего возможного контакта.

Элиминационные меры и барьерные средства в помещениях:

— все поверхности, на которые во время транспортировки могли попасть выделения из дыхательных путей или биологические жидкости пациента, следует вымыть с мылом или бытовым моющим средством, а затем обработать при помощи бытового дезинфицирующего средства, содержащего разведенный 0,5% раствор хлорной извести.

Меры профилактики коронавирусной инфекции COVID-19

Советы врача пациентам с соматическими заболеваниями и здоровьем

Уровень риска заражения определяется местной эпидемической обстановкой (наличием или отсутствием вспышки заболевания, массовых скоплений населения и пр.). Всем пациентам, посещающим амбулаторный прием или находящимся в стационаре на лечении по поводу острого или хронического заболеваний (невирусной природы), необходимо дать рекомендации по правилам личной гигиены, мерам предосторожности, защитным средствам.

Советы по общим мерам личной профилактики

— соблюдать правила самоизоляции, не посещать места скопления людей, носить маску, перчатки;

— соблюдать личную гигиену (тщательное мытье рук с мылом, обрабатывать дезинфицирующими растворами руки и поверхности), не прикасаться к глазам, рту или носу;

— в условиях самоизоляции необходима ежедневная влажная уборка квартиры;

— соблюдать дистанцию в общественных местах. Расстояние между людьми должно составлять, как минимум, 1,5-2 метра, особенно если у них кашель, насморк и повышенная температура;

— при необходимости посещения общественных мест следует носить маску, перчатки, иметь при себе антисептик;

— соблюдать правила респираторной гигиены — при кашле и чихании прикрывать рот и нос салфеткой или сгибом локтя; салфетку надо сразу выкинуть в контейнер для мусора с крышкой и обработать руки спиртосодержащим антисептиком или тщательно вымыть водой с мылом;

— если пациент курит, посоветуйте ему отказаться от этой вредной привычки (или сократить потребление табачных изделий), поскольку это

негативно влияет непосредственно на слизистую органов дыхания;

— следует воздерживаться от употребления сырых или полусырых продуктов животного происхождения;

Советы по мерам предосторожности

— при ухудшении самочувствия, появлении даже незначительных симптомов острой респираторной вирусной инфекции (головная боль, небольшой насморк, першение в горле и т.п.) следует оставаться дома, пользоваться маской, чтобы не заразить окружающих. При появлении высокой температуры, кашля, затрудненного дыхания, одышки необходимо как можно быстрее обратиться за медицинской помощью;

— соблюдать режим самоизоляции, если у вас есть симптомы заболевания (особенно кашель), или если вы осуществляете уход за человеком, который может быть болен COVID19;

— при посещении рынков, на которых торгуют живностью, следует избегать непосредственного контакта с животными, а также касания поверхностей, с которыми соприкасаются животные;

— строго соблюдать правила обеспечения безопасности продуктов питания — при контактах с сырым мясом, молоком, органами животных следует проявлять осторожность во избежание перекрестного загрязнения других продуктов, не прошедших термическую обработку;

— в случае посещения стран, где регистрируется COVID-19, или тесного общения с лицами, у которых после приезда из этих стран наблюдаются симптомы респираторного заболевания, необходимо сообщить об этом медицинскому работнику;

Советы по элиминационным мерам и барьерным средствам

— орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором натрия хлорида, использование барьерных спреев (с целлюлозой микронизированной растительного происхождения, интерфероном-альфа);

— при планировании выезда в регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией объективно оценить целесообразность поездки, а также возможность отмены или переноса ее на другой срок;

— если такая поездка необходима, то порекомендуйте не посещать рынки, где продаются животные, морепродукты, употреблять только термически обработанную пищу, бутилированную воду, использовать средства индивидуальной защиты органов дыхания, регулярно мыть руки, особенно после посещения мест массового скопления людей, мест с животными, а также перед приемом воды и пищи;

— при первых признаках заболевания обратиться за медицинской помощью в лечебное учреждение

дение, не допускать самолечения, информировать медицинский персонал о времени и месте пребывания, контактах;

— опасно неконтролируемое самолечение, особенно прием медикаментозной профилактики инфекции, что возможно только строго по назначению врача.

Советы по питанию в условиях пандемии и самоизоляции

Соблюдение карантина в период пандемии и эпидемии, условия самоизоляции могут способствовать изменениям привычного характера и режима питания человека вследствие ограничения доступности продуктов, особенно потребления свежих овощей и фруктов, увеличения потребления продуктов глубокой технологической переработки (консервы) с повышенным содержанием жиров, сахара и соли, что в целом нарушает сбалансированность рациона питания.

Особое внимание следует обратить на питание пациентов с хроническими заболеваниями, которые требуют соблюдения специального диетического питания. Таким пациентам необходимы индивидуальные рекомендации.

В данном разделе приведены рекомендации соблюдения здорового питания с позиции сохранения здоровья в период самоизоляции и пандемии.

Рекомендации по планированию рациона питания

Планировать покупки: составить список покупок с учетом имеющихся дома продуктов и их срока годности преимущественно из свежих продуктов (овощи, фрукты, листовая зелень, яйца, рыба, птица, мясо) и продуктов с минимальной технологической обработкой (молочные продукты, крупы, хлебобулочные изделия). При необходимости закупки на более длительный период приобретать замороженные продукты, особенно овощи, фрукты и ягоды.

При приготовлении пищи использовать продукты свежие и скоропортящиеся (овощи, фрукты, молочные продукты);

Употреблять пищу, приготовленную в домашних условиях и по возможности, избегать блюд из заведений быстрого питания и “уличной еды”;

При заказе еды с предприятий общественного питания стараться выбирать “бесконтактную” доставку, не требующую взаимодействия с другими людьми и отвечающую условиям самоизоляции и карантина. Выбирать компанию-поставщика, строго соблюдающую гигиенические требования в отношении продуктов питания. При доставке и транспортировке еды важно соблюдать температурный режим ($<5^{\circ}\text{C}$ или $>60^{\circ}\text{C}$);

Не увеличивать размер порций. Длительное пребывание дома, особенно в одиночестве или без занятия, может способствовать перееданию. Не употреблять пищу в положении “стоя” или “на

ходу” — так трудно оценить количество съеденного. Отказаться от еды из упаковки, пищу следует перекладывать на блюдо, чтобы видеть размер порции. Чтобы не выбрасывать продукты и приготовленные блюда, их можно заморозить и использовать в пищу позже.

Рекомендации по оптимальному выбору пищевых продуктов

При построении рациона здорового питания в период долгого пребывания дома рекомендуется больше внимания уделить продуктам с высокой пищевой ценностью, с длительным сроком хранения и доступными по цене:

— овощи и фрукты длительного хранения, корнеплоды: морковь, свекла, репа, капуста белокочанная, брокколи и цветная капуста, тыква, лук репчатый, корень имбиря, чеснок, яблоки и бананы (*при необходимости их можно нарезать и заморозить, использовать в пищу позже*), цитрусовые фрукты — апельсин, грейпфрут, помело;

— замороженные овощи, стручковая фасоль, грибы, фрукты и ягоды (*богаты пищевыми волокнами, имеют низкий гликемический индекс и низкую калорийность*). Их можно использовать в приготовлении самостоятельных блюд, как дополнение в кашу, творог, йогурт;

— сушеные овощи, листовая зелень, грибы, фрукты и ягоды также отличный вариант обогащения рациона пищевыми волокнами. А сморква и натуральная пастила без добавленного сахара станут здоровой альтернативой кондитерским изделиям;

— сушеные и консервированные бобовые (фасоль, горох, нут, чечевица) отличаются высоким содержанием растительного белка и одновременно пищевых волокон, они имеют низкий и средний гликемический индекс;

— сухофрукты, орехи и семена подсолнечника, тыквы, не содержащие добавленный сахар, сироп и соль можно употреблять в качестве “перекуса” или добавлять в блюда: салаты, каши, творог или йогурт. Уместно использовать и натуральную ореховую пасту без сахара, соли, пальмового или частично гидрогенизированного растительного масла;

— хотя стоит отдавать предпочтение свежим, замороженным или сушеным овощам, консервированные овощи тоже могут быть уместной альтернативой ввиду длительного срока хранения. Старайтесь выбирать продукты с низким содержанием соли или без соли. Консервированные грибы, зеленый горошек, помидоры, зеленая фасоль могут быть использованы в приготовлении блюд;

— цельнозерновые продукты, крупы и корнеплоды с высоким содержанием крахмала: гречневая и перловая крупы, пшено, неочищенный рис, макаронные изделия из цельнозерновой муки, а также традиционные хлопья “Геркулес” отличаются высо-

ким содержанием клетчатки и длительным сроком хранения;

— хлеб, хлебобулочные изделия из цельнозерновой муки, несоленые и несладкие крекеры, хлебцы имеют достаточно долгий срок хранения. Хлеб можно нарезать ломтиками и заморозить для дальнейшего использования или изготовить в духовке сухари без добавления соли;

— картофель, как и другие корнеплоды, имеет долгий срок хранения. Оптимальными способами его приготовления является запекание, отваривание, приготовление на пару. Картофель можно готовить в кожуре, так в нем остается больше пищевых волокон;

— молочные продукты с низким содержанием жира. Молочные продукты являются оптимальным пищевым источником кальция и белка. Ультрапастеризованное молоко в бутылках или тетрапакетах позволяет обеспечить долгий срок годности. Альтернативным вариантом может стать сухое или консервированное молоко. В приоритете продукты в вакуумной упаковке (сыр, творог и др.), имеющие более длительный срок хранения;

— яйца и рыбные консервы. Служат ценными источниками белка и полезных жиров, имеют долгий срок хранения и удобны для использования в приготовлении блюд. По возможности используйте рыбу, консервированную в собственном соку;

— рыба, птица, мясо. Отдавайте предпочтение охлажденным продуктам в контейнерах или вакуумных упаковках. Если не успеваете использовать продукты в срок, заморозьте их. Если продукт приобретался без упаковки, необходимо дома разделить его на порционные куски и обязательно хранить в морозильной камере.

Рекомендации по безопасности пищевых продуктов

Гигиенические требования к приготовлению пищи: руки, кухонные приборы, поверхность стола и посуды должны быть всегда чистыми; сырые продукты должны находиться отдельно от готовых к употреблению, особенно это касается сырого мяса, птицы, рыбы; все сырые овощи и фрукты перед употреблением должны быть обязательно тщательно промыты под струей воды; мытье свежих продуктов с мылом или другими средствами не рекомендуется. Свежие продукты пористые и могут поглощать химические вещества, не желательны для потребления; блюда должны быть доведены до полной готовности; продукты питания должны храниться при безопасной температуре ($<5^{\circ}\text{C}$ или $>60^{\circ}\text{C}$); воду и сырые продукты следует приобретать из надежных источников, у проверенных поставщиков.

Гигиенические требования к покупке продуктов: упаковку продуктов следует обязательно протереть; использовать дезинфицирующие средства для мытья рук на входе в магазин и выходе, даже если на руки

одеты резиновые перчатки; по возвращению домой тщательно вымыть руки, после разбора покупок — повторно помыть руки; в магазине избегать прикосновения к предметам, которые не будут куплены.

Рекомендации по построению рациона здорового питания

Рацион или диета — это комплексная выстроенная система питания, поэтому использование только одного из компонентов рациона не приносит выраженного протективного эффекта, необходимо следовать всем основным правилам и соблюдать:

Энергетическое равновесие — потребление калорий с пищей должно соответствовать энергозатратам организма. Энергоценность рациона здорового питания составляет ~2000 ккал: 2200 ккал — для мужчин и 1800 ккал — для женщин. В условиях сниженной физической активности калорийность рациона необходимо уменьшить до 1800-1700 ккал для мужчин и 1600-1500 ккал для женщин.

Сбалансированность и полноценность рациона. Присутствие в питании всех основных пищевых групп продуктов, которые являются оптимальными источниками поступления необходимых для функционирования организма нутриентов: белка, углеводов и жиров, витаминов, минералов и пищевых волокон. Поступление нутриентов должно быть в необходимых пропорциях для обеспечения процесса оптимального усвоения компонентов питания. Основную часть рациона (не $<3/4$, или 75%) должны составлять растительные продукты, а животные — не $>1/4$ рациона, или 25%.

Основные практические шаги построения рациона здорового питания

Ежедневно в рационе должно присутствовать не <400 г или 5 порций овощей и фруктов. Желательно чтобы не менее половины этого количества приходилось на свежие продукты. Пример: 2 фрукта (яблоко, банан), порция сухофруктов или сушеных орехов и 2 овощных блюда (салат из овощей и гарнир из тушеных овощей). Целесообразно чаще включать в рацион грибы, листовую салатную зелень, ягоды — источники высокого содержания пищевых волокон.

— **Зерновые продукты** составляют основу рациона. Предпочтительны цельнозерновые продукты, нерафинированные крупы, хлеб из цельнозерновой муки с добавлением семян, отрубей. Включение таких продуктов увеличивает потребление пищевых волокон, выполняющих детоксикационную функцию для организма, что особенно актуально в период заболевания. Следует избегать дрожжевой выпечки и других “пышных” изделий, обладающих не только высокой калорийностью, но и высокой гликемической нагрузкой. Обязательным является употребление не менее одного блюда из зерновых в день, пример — каша на завтрак и/или крупяной гарнир к основному блюду.

— *Бобовые* являются оптимальными источниками растительного белка, блюда из них следует как можно чаще включать в рацион. Приготовление бобово-овощных блюд (рагу, салат) с добавлением большого количества салатной зелени (укроп, кинза, петрушка и др.) позволяет снизить эффект метеоризма, иногда возникающий после их употребления.

— *Птица* (курица, индейка, утка), яйца, рыба и морепродукты являются полезными источниками животного белка. Целесообразно включать 100-200 г одного из этих продуктов. Рыбу следует потреблять не реже 2 раз/нед., включая жирную рыбу (лосось, палтус, макрорус, сельдь, скумбрия, сардины). Птицу следует употреблять без кожи, удаляя ее до момента приготовления блюда.

— *Молочные продукты* — основные источники пищевого кальция! Рекомендуется ежедневно потреблять 1-2 порции. Предпочтительна молочная продукция с низким содержанием жира: молоко, кефир и йогурт — 0-2,5% жирности, сыр — 4-17%, творог — 0-5,0% жирности, сметана — 10-15%. Следует избегать употребления сливок, изделий с добавленным сахаром (творожная масса, сырки, мусс, крем, молочные ломтики) и ограничить потребление сливочного масла до 10-20 г/сут. Если потребление молочных продуктов невозможно, то следует проконсультироваться с врачом на предмет ежедневного приема препарата, содержащего кальций.

— *Потребление красного мяса* (говядина, свинина, баранина) ввиду высокого содержания насыщенных жиров целесообразно *ограничивать* до 2-3 раз/нед. (не >300-350 г/нед.), а субпродуктов (печень, язык) — до 1-2 раз/мес. Предпочтительно нежирное мясо (без видимого жира). Мясоколбасные изделия (сосиски, сардельки, колбасы, карбонаты и др.) целесообразнее максимально ограничить до полного исключения из рациона ввиду высокого содержания в них соли и насыщенных жиров; кроме того, они не являются продуктами высокой пищевой ценности или оптимальными источниками нутриентов для организма.

— *Ограничение потребления соли* — не >5 г/сут. (это 1 ч.л. “без верха”) и это все количество соли, которое используется и в приготовлении пищи, и уже содержащееся в готовых продуктах питания (хлебо-булочные изделия, молочные продукты, консервированная продукция). Чтобы не превышать рекомендуемый уровень целесообразно ограничить или исключить продукты с высоким содержанием соли (колбасные изделия, мясные деликатесы, пикантные закуски), избегать блюд быстрого приготовления (пицца, блюда фаст-фуд), сливать жидкость из консервированных продуктов, а сами продукты — промывать водой, чтобы снизить содержание соли. Не досаливать перед употреблением уже приготовленную пищу, для придания вкусовых оттенков можно использовать сок лимона, корень имбиря,

сельдерея, зелень и специи. Не используйте соусы промышленного приготовления (майонез, соевый, рыбный и др.), содержание соли в них очень высокое.

— *Ограничение потребления добавленного сахара*¹. Уровень потребления сахара, рекомендуемый ВОЗ, составляет <5% от общего потребления энергии (это соответствует примерно 6 ч.л.). В качестве десерта предпочтительны свежие фрукты, ягоды ли изделия из них без добавленного сахара. Альтернативой являются также замороженные фрукты и ягоды. Внимание к обезжиренным десертам — в них часто содержится большое количество сахара. Следует ограничивать количество добавляемого в еду сахара или меда, стараться не подслащивать напитки.

— *Ограничение потребления жиров*. ВОЗ рекомендует ограничить потребление жиров до уровня <30% от совокупного потребления энергии, при этом доля насыщенных жиров должна составлять не >10% от этого количества. Для соблюдения этого целесообразно выбирать способы приготовления с использованием минимального количества жира или без использования — приготовление на пару, отваривание, запекание, тушение. Растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.) полезнее животных жиров, именно они предпочтительны в приготовлении пищи. Избегайте потребления жареных блюд и блюд, приготовленных во “фритюре” (сладкий хворост, луковые кольца, картофельные чипсы, рыба в “кляре”, куриные “наггетсы”, пончики, чебуреки, овощи “темпура” и др.) поскольку в процессе жарки образуются транс-изомеры жирных кислот, оказывающие выраженное повреждающее действие на организм. По возможности сократите потребление таких продуктов, как пальмовое или кокосовое масло, твердый кулинарный жир и маргарин с частично гидрогенизированным жиром в составе.

— *Потребление достаточного количества жидкости* является важным для здоровья. Лучший напиток — это вода, для придания вкуса возможно добавление сока лимона, листьев мяты, лаванды или розмарина, ломтиков цитрусовых, долек огурца, фруктов или ягод. Замена сахаросодержащих напитков водой — лучший способ сократить потребление сахара и излишних калорий. Старайтесь не пить в больших количествах крепкий кофе, крепкий чай и особенно содержащие кофеин прохладительные или энергетические напитки. Это может привести к обезвоживанию и отрицательно повлиять на сон. Рекомендуемый уровень жидкости составляет 1,6 л/сут. для женщин и 2,0 л/сут. для мужчин.

— *Соблюдение режима питания*. В домашних условиях диван и холодильник находятся в пределах

¹ К добавленному сахару относится сахар, добавляемый в процессе приготовления блюда, изделия или пищевой продукции при производстве, а также содержащийся в меде и сиропе. Сахара, которые содержатся в натуральных сырых продуктах, не относятся к добавленному сахару.

легкой досягаемости, поэтому следует избегать перекусов и соблюдать режим питания, труда и отдыха. Оптимальный режим питания — это 3 основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) с 5-часовым интервалом. Завтрак обязателен. Самое оптимальное блюдо для завтрака — это каша, а самое идеальное — каша из овсяных хлопьев “Геркулес”, дополненная ягодами, фруктами, орехами или сухофруктами. Традиционную яичницу или омлет можно дополнить овощным салатом и зеленью, а творог и йогурт — фруктами, ягодами, орехами или сухофруктами. Порция утреннего напитка должна быть больше обычной — не <250-300 мл. Для обеда и ужина подойдет порция рыбы (морепродуктов), птицы или отварной говядины с крупяным или овощным гарниром и салат из свежих овощей, заправленный растительным маслом, а на десерт — фрукты или ягоды. Нет обязательного правила: употреблять на обед мясо, а на ужин — рыбу. Выбор остается за пациентом. Оптимальный интервал между завтраком и ужином — не более 10-11 ч. Если завтрак в 8:00 ч, то ужин в 18:00-19:00 ч. Традиционный прием чая сопровождайте сухофруктами, сушеными орехами, ягодами и фруктами, а из сладостей выбирайте натуральные изделия: смокву, яблочные чипсы. Пастила, зефир и мармелад хотя и содержат меньше насыщенных жиров по сравнению с другими сладостями, содержание сахара в них высокое.

— *Контроль за параметрами тела* (вес и окружность талии) осуществляйте не реже 1 раза/мес. утром натощак, до завтрака. Риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета резко увеличивается, если окружность талии у мужчин превышает 102 см, а у женщин — 88 см.

Изоляция создает условия для более тесного общения членов семьи и возможность чаще собираться за одним столом. Семейные завтраки, обеды и ужины позволяют родителям показать детям пример здорового питания. Пребывание дома создает условия для совместного приготовления пищи и экспериментов с новыми рецептами. Участие детей важно для формирования у них навыков здорового питания и пищевой безопасности, в т.ч. мыть руки, протирать поверхности и не употреблять в пищу некоторые продукты в сыром виде.

Период длительного пребывания дома — отличный повод выстроить свой рацион питания в соответствии с критериями здорового питания и сделать это своей ежедневной постоянной практикой. Следует предостеречь людей, которые находятся в изоляции связи с заболеванием. Наличие инфекционного заболевания (в настоящий момент актуальной является инфекция COVID-19), острого периода или обострения хронического заболевания является абсолютным противопоказанием для резкой смены типа питания, проведения разгрузочных и “голод-

ных” дней, как и других подобных вариантов. Исключение составляют только лечебные рационы, назначаемые специалистом. Рацион здорового питания не защищает полностью от инфекционного заболевания, но снижает риск, потому как создает условия для нормального функционирования иммунной системы.

Советы пациентам по физической активности (ФА) в условиях пандемии и самоизоляции

Необходимо объяснить пациентам, что низкий уровень ФА и сидячий образ жизни оказывают негативное влияние на здоровье, благополучие и качество жизни, а пребывание в карантинном режиме, ограничивающем привычную двигательную активность, может вызвать дополнительный стресс. Физические упражнения и техники расслабления помогут сохранить спокойствие и защитить здоровье граждан, находящихся на самоизоляции в течение этого времени. Согласно рекомендациям ВОЗ, взрослые должны посвящать 150 мин умеренной ФА или 75 мин интенсивной ФА в неделю либо сочетанию умеренной и интенсивной ФА.

ВОЗ рекомендует лицам без симптомов заболевания в условиях домашнего карантина:

— *Короткие активные перерывы в течение дня.* Короткие разминки являются дополнением к рекомендациям в отношении продолжительности ФА в течение нед. Танцы, игры с детьми и выполнение домашних обязанностей, таких как уборка дома и уход за садом, также позволяют оставаться физически активными в домашних условиях.

— *Использование он-лайн-ресурсов*, которые предлагают комплексы физических упражнений. Многие из них находятся в бесплатном доступе на YouTube. В отсутствие опыта выполнения подобных упражнений необходимо соблюдать осторожность и принимать во внимание свое здоровье и свои ограничения (переносимость нагрузок).

— *Ходьба.* Даже в небольших помещениях хождение по периметру или марш на месте могут помочь оставаться активными. Если вам звонят, стойте или ходите по дому, во время разговора, а не сидите. Если вы решили выйти на улицу, чтобы прогуляться или заняться спортом, убедитесь, что вы находитесь на расстоянии не менее 1,5-2 м от других людей.

— *Проведение времени в стоячем положении.* Сократить время, проводимое в сидячем положении, и по возможности отдавать предпочтение положению стоя, стараться оставаться не более 30 мин в сидячем положении и положении лежа. Во время отдыха в сидячем положении следует отдавать предпочтение чтению, настольным играм, собиранию пазлов.

— *Расслабление.* Медитация, глубокие вдохи и выдохи помогут сохранять спокойствие.

Примеры физических упражнений в домашних условиях (рекомендовано Евробюро ВОЗ)

Чтобы поддержать активное физическое состояние находящихся на самоизоляции, в европейском бюро ВОЗ подготовлен пример комплекса физических упражнений для выполнения в домашних условиях, не требующих никаких дополнительных приспособлений, что особенно важно при самоизоляции.

Подъем колена к локтю. Коснитесь локтем противоположного колена, чередуя стороны. Выполняйте упражнение в своем темпе. Попробуйте выполнить упражнение в течение 1-2 мин с перерывом на отдых в течение 30-60 сек и повтором до 5 раз. Это упражнение способствует работе сердца и увеличивает частоту дыхания.



Планка. Уверенно обопритесь на предплечья, удерживая локти под плечами. Сохраняйте высоту положения бедер на уровне головы. Задержитесь в этом положении на 20-30 сек или более продолжительное время, если возможно, делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение способствует укреплению мышц живота, рук и ног.



Укрепление мышц спины. Прикоснитесь к ушам кончиками пальцев и поднимите верхнюю часть корпуса, удерживая ноги на полу. Опустите верхнюю часть корпуса. Выполняйте это упражнение 10-15 раз (или более), делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение способствует укреплению мышц спины.



Приседания. Поставьте ноги на ширине бедер. Стопы слегка направлены в сторону. Согните колени настолько, насколько вам удобно, плотно прижимая пятки и удерживая колени над стопами (не уводя их вперед). Сделайте присед и выпрямитесь. Выполняйте это упражнение 10-15 раз (или более), делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение укрепляет мышцы ног и ягодиц.



Боковые подъемы колена. Коснитесь локтя коленом, отводя его в сторону. Чередуйте стороны. Выполняйте упражнение в своем темпе. Попробуйте выполнить упражнение в течение 1-2 мин с перерывом на отдых в течение 30-60 сек и повтором до 5 раз. Это упражнение способствует работе сердца и увеличивает частоту дыхания.



Супермен. Примите исходное положение, когда руки находятся под плечами, а колени под бедрами. Поочередно тяните руку вперед, одновременно поднимая разноименную ногу. Выполняйте это упражнение 20-30 раз (или более), делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение укрепляет мышцы живота, ягодиц и спины.



Мост. Примите исходное положение, прижав стопы к полу и зафиксировав колени над пятками. Поднимите бедра на комфортную для вас высоту и медленно опустите. Выполняйте это упражнение

10-15 раз (или более), делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение укрепляет ягодицы.



Приседания со стулом. Обопритесь руками о сиденье стула и зафиксируйте ноги примерно в полуметре от стула. Сгибайте руки в локтях, опуская при этом бедра, затем выпрямите руки. Выполняйте это упражнение 10-15 раз (или более), делая перерывы по 30-60 сек и повторяя цикл до 5 раз. Это упражнение укрепляет трицепсы.



Растяжка мышц груди. Сложите пальцы рук в замок за спиной. Потяните руки, вытянув при этом грудь вперед. Задержитесь в этом положении в течение 20-30 сек (или более). Удержание этого положения способствует растяжению мышц груди и плеч.



Поза младенца. Примите положение, сидя на пятках. Стремитесь опуститься животом к передней поверхности бедер, активно вытягивая руки вперед. Дышите в обычном темпе. Задержитесь в этом положении в течение 20-30 сек (или более). Удержание этого положения способствует растяжению мышц спины, плеч и боков.



Медитация в положении сидя. Примите удобное положение, сидя на полу, скрестив ноги (или сядьте на стул). Удерживайте спину в прямом положении. Закройте глаза, расслабьтесь и постепенно переходите на глубокое дыхание. Сконцентрируйтесь на своем дыхании, стараясь отбросить все мысли и не сосредотачиваясь на проблемах. Оставайтесь в этом положении в течение 5-10 мин или более, чтобы расслабиться и очистить свой разум.



Положение ноги вверх с опорой на стену. Зафиксируйте бедра на расстоянии 5-10 см от стены и дайте ногам отдохнуть. Закройте глаза, расслабьтесь и постепенно переходите на глубокое дыхание. Сконцентрируйтесь на своем дыхании, стараясь отбросить все мысли, и не сосредотачиваясь на проблемах. Оставайтесь в этом положении до 5 мин. Удержание этого положения должно принести комфорт, способствовать расслаблению и снятию стресса.



Базовые рекомендации по ФА для детей в условиях ограничительного режима

— Для детей дошкольного возраста рекомендовано в день не <180 мин ФА, <1 ч сидячего времени (перед экраном компьютера, просмотром телепередач и т.п.) и 10-13 ч полноценного сна. Детям и подросткам необходимо заниматься ФА от умеренной до высокой интенсивности не менее 60 мин/день, время, проводимое сидя, должно составлять ≤2 ч, а время сна — 9-11 ч.

— ФА детей, как правило, складывается из поездок в школу, занятий физкультурой и перемен, а также от организованных занятий спортом, танцами, подвижными играми, активным отдыхом на игровых площадках и в парках и пр.

— В условиях ограничительного режима членам семьи и лицам, обеспечивающим уход за детьми, педагогам, медицинским работникам важно производить действия, способствующие поддержанию достаточного уровня ФА у детей:

Советы родителям и опекунам

— Важно обсуждать с детьми, почему необходимо соблюдать ограничительный режим и вовлечь их в семейные решения о том, как сохранить необходимую для здоровья ФА, используя соответствующие возрасту ребенка термины. Необходимо стимулировать виды деятельности, в которых могут участвовать все члены семьи, придерживаясь при этом установленных правил физического расстояния и доступа к открытым пространствам.

— Длительность досуга в состоянии сидения должна прерываться в идеале каждые 30-60 мин.

— Для детей школьного возраста необходимо проводить мероприятия, направленные на интенсивное повышение ФА, по крайней мере, 3 раза/нед.

— При использовании экранных средств массовой информации поощряйте совместный просмотр, позитивные социальные взаимодействия и опыт.

— Необходимо стремиться к тому, чтобы время сна и бодрствования было одинаковым, желательно, чтобы экраны были вне комнаты, где спят дети, и избегать использования экрана перед сном.

Педагогам рекомендуется:

— включать в повседневные домашние занятия и уроки сообщения о необходимости поддерживать достаточную ФА, проводить уроки физкультуры;

— использовать он-лайн, применяя мобильные технологии или радио в тех областях, где интернет ненадежен или недоступен;

— планировать он-лайн-уроки таким образом, чтобы ограничить длительное сидение и способствовать изменениям осанки, например, регулярно стоять, растягиваться или двигаться на месте;

— поощрять детей готовить ежедневный журнал ФА и помогать им самостоятельно регулировать свою двигательную активность.

При снятии режимных ограничений и возможности ведения привычного образа жизни необходимо восстановить уровень ФА, как минимум до умеренной степени нагрузки. При этом необходимо придерживаться адаптационного режима с постепенным ежедневным увеличением физической нагрузки в зависимости от показателей здоровья (контроль артериального давления, пульса и пр.) и возрастного статуса.

В Приложениях 1-6 представлены авторские комплексы упражнений для лиц с различными уровнями тренированности, разработанные экспертом Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) Новиковой Н. К.

Рекомендации курящим пациентам, находящимся в самоизоляции в период пандемии

В условиях пандемии COVID-19 и вынужденной самоизоляции особое значение приобретает противодействие потреблению табака и электрон-

ных систем доставки никотина и помощь пациентам в отказе от курения.

Что необходимо объяснить курящим пациентам об особенностях COVID-19 и табакокурения?

— COVID-19 наносит удар в первую очередь по дыхательной, сердечно-сосудистой системам. Курение повышает риск респираторных инфекций, хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, ослабляет иммунную систему, оно делает пациентов более восприимчивыми к легочным инфекциям, как бактериальным, так и вирусным, и более уязвимыми в отношении COVID-19, усугубляет тяжесть болезни и ухудшает прогноз.

— Курение может усиливать действие рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, известного рецептора как для коронавируса SARS-CoV, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS), так и для респираторного коронавируса человека NL638. Согласно исследованиям, ген, кодирующий рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2, который новый коронавирус использует для заражения клеток, более активен у курильщиков, чем у некурящих.

— Сказанное выше относится и к электронным сигаретам, и к продуктам нагревания табака. Использование электронных сигарет подавляет активность генов, кодирующих белки иммунного и воспалительного ответа, в клетках слизистых верхних дыхательных путей — даже в большей степени, чем курение табачных изделий.

— Потребление электронных сигарет, вейпов, продуктов нагревания табака, кальянов опасно с точки зрения инфицирования COVID-19 и развития тяжелых последствий болезни, как и курение. Электронные сигареты содержат такие химические вещества, как пропиленгликоль, глицерин и ароматизаторы; эти химические вещества способны проникать глубоко в легочную ткань, повреждая ее, что опасно при инфекции COVID-19, также поражающей паренхиму легких.

— Курение и потребление электронных сигарет способствуют распространению инфекции: процесс курения подразумевает, что пальцы и, возможно, зараженные сигареты, соприкасаются с губами, что увеличивает вероятность передачи вируса из рук в рот, а кальяны, просто рассадники разного рода инфекций, и не только коронавирусов. Даже при использовании одноразовых мундштуков, которые, тоже далеко не стерильные, и не всегда в наличии, есть еще шланги, внутри которых комфортно размножаются разного рода бактерии и вирусы, включая туберкулезную палочку и вирус, вызывающий COVID-19.

— Необходимо с чрезвычайной осторожностью относиться к необоснованным слухам и к любой дезинформации о протективном влиянии курения на развитие COVID-19. Известно, что курение та-

бака опасно и вредно для здоровья, в особенности в условиях вирусной пандемии.

— **Пассивное курение** может вызвать сердечно-сосудистые заболевания, рак легких и другие болезни органов дыхания, включая хронические бронхиты, бронхиальную астму и пневмонии. Пассивное курение особенно опасно для детей и может стать причиной внезапной детской смерти, частых респираторных инфекций, в т.ч. отитов, пневмоний.

— Доказано, что вторичный дым способен надолго задерживаться на поверхностях предметов интерьера, а токсичность его нарастает со временем, когда вторичный дым превращается в третичный. Третичный табачный дым содержит множество мутагенов и канцерогенов и представляет опасность для здоровья людей, особенно детей.

— Потребление электронных сигарет, вэйпов, продуктов нагревания табака, кальянов в равной степени загрязняет окружающую среду, поскольку они являются источниками вторичного и третичного дыма. Это особенно важно знать и помнить в условиях самоизоляции.

Советы пациентам по способам отказа от курения во время пандемии

Поведенческая поддержка, лекарственное лечение, и постепенный отказ от курения — основные способы отказа от курения в этот нелегкий период.

Поведенческая поддержка необходима курильщикам, чтобы помочь справиться с поведенческими расстройствами, связанными с потреблением табака, для преодоления стрессовых ситуаций.

Посоветуйте пациентам источники для получения поведенческой поддержки в условиях карантина и самоизоляции — мобильные и Интернет-приложения, телефонные горячие линии, печатные материалы. Важно только, чтобы это были надежные источники информации, которые предоставляются правительствами, службами здравоохранения или медицинскими работниками.

Лекарственные препараты для лечения табачной зависимости помогут в 2-3 раза увеличить шансы на отказ от курения. В условиях самоизоляции актуальны безрецептурные препараты, в частности, никотин-содержащие медикаментозные препараты. Никотин-замещающие препараты помогают справиться с никотиновой зависимостью, снизить тягу к курению и смягчать симптомы отмены, если они возникают, а также укрепить веру в успех и повысить решимость отказаться от курения. Лекарственное лечение табачной зависимости в сочетании с консультативной поддержкой дает наилучшие результаты.

Доступны следующие формы никотин-содержащих препаратов:

- никотиновые пластыри,
- никотиновые жевательные резинки,
- никотиновые подязычные таблетки.

В условиях самоизоляции и без возможности регулярного посещения врача эти препараты рекомендуется применять, строго руководствуясь инструкциями.

Советы пациентам, которые будут полезны для получения максимального эффекта:

— внимательно изучить инструкцию по применению препарата;

— никотин-заместительную терапию начинать с наибольших доз препарата и постепенно снижать по мере получения эффекта до полной отмены препарата;

— если курильщик выкуривает ≥ 20 сигарет в день, рекомендуется начинать лечение с самых высоких доз: пластырей — с 25 мг или 21 мг (в зависимости от производителя), а жевательных резинок и таблеток — с 4 мг; при потреблении < 20 сигарет в день, терапию можно начинать со средних доз: пластырей — с 15 или 14 мг, жевательных резинок и таблеток — с 2 мг, и далее следовать инструкциям по применению;

— полезно использовать сочетание разных лекарственных форм: (1) никотиновые пластыри — препараты медленного и длительного действия. Их применение подразумевает, что никотин медленно поступает в кровь и к никотиновым рецепторам в течение 16 или 24 ч небольшими порциями. Понятно, что у зависимого от никотина курильщика этого “фоновое” присутствие никотина может быть недостаточно для утоления никотиновой жажды и время от времени могут возникать позывы к курению. И тогда вместо сигарет рекомендуется использовать другие формы никотин-содержащих препаратов; (2) никотиновые подязычные таблетки и жевательные резинки — препараты быстрого и короткого действия. Проникая через слизистую оболочку ротовой полости в кровь, никотин быстро достигает никотиновых рецепторов и приносит желаемое удовлетворение никотиновой жажды, правда, в меньшей степени, чем курение.

Сочетание разных форм никотин-содержащих препаратов дает лучший результат, чем каждая из них в отдельности, и повышает вероятность отказа от курения до 3 раз, по сравнению с отказом без терапии.

Советы пациенту по постепенному отказу от курения

Постепенный отказ от курения подойдет тем, кому трудно сразу бросить курить. Однако бросать курить постепенно надо с обязательным настроем и решимостью полностью отказаться от курения и как можно скорее, потому что только полный отказ от курения может благотворно повлиять на состояние здоровья, что крайне актуально в условиях пандемии COVID-19.

Важно объяснить курящему пациенту, что электронные сигареты и продукты нагревания табака НЕ

ЯВЛЯЮТСЯ ни способом отказа от курения, ни средством для снижения вреда как альтернатива курению!

Практические советы пациентам, как побороть курение

— Положительный настрой на успех, думать только о преимуществах отказа от курения и понимать для себя причины, почему нужно бросить курить (здоровье, семья, дети, расходы, коронавирус или надоело быть зависимым).

— Не заикливаться на прежних неудачах, если таковые были.

— Составить план отказа от курения. Можно завести дневник, записывать каждую выкуренную сигарету (время курения, почему закурил, мог ли не курить?).

— Оценить, что может спровоцировать курение, и заранее продумать, как избежать таких ситуаций.

— Назначить день отказа, пообещать себе “больше ни одной затяжки”, перетерпеть тягу к курению, рассказать родным и близким о своих планах или даже пригласить их отказаться от курения, если они курят.

— Альтернативные занятия и ФА, хобби.

— Составить рацион питания. Показано, что после потребления в пищу определенных продуктов, включая мясо, курение доставляет большее удовольствие, а другие продукты, как сыры, фрукты, овощи делают вкус сигарет невыносимым.

— Постараться поменять послеобеденные привычки, занять себя чем-нибудь — палочки моркови, сельдерея, огурца или семечки помогут занять руки, рот и время, и не потянуться за сигаретой.

— Включение в рацион питания пищи с грубой клетчаткой: хлеба с отрубями, овощей, фруктов, злаковых, а также бобовых, сухофруктов, особенно чернослива и кураги, поможет отрегулировать функцию кишечника и избежать запоров. Сбалансированная и богатая витаминами пища помогает восстановлению организма в период отказа от курения и не способствует ожирению, что актуально в период самоизоляции.

— Необходимо потреблять больше жидкости, чем обычно, даже в неограниченном количестве (при отсутствии противопоказаний). Вода, травяные и фруктовые чаи, отвары, например, шиповника, способствуют выведению токсинов из организма, облегчают отхождение слизи и мокроты из органов дыхания и способствуют их очищению (особенно полезна минеральная вода со щелочной реакцией), помогают бороться с сухостью во рту. Но важно помнить, что все газированные напитки, кола, алкогольные напитки, а также кофе и чай потенцируют вкус сигарет и могут спровоцировать курение. Замена их на другие напитки, например, на томатный сок или воду, поможет бросить курить, да и полезно для здоровья.

Советы пациенту, как распознавать тягу к курению и справляться с ней

Тяга к курению каждый раз длится не более 5 мин. Навыки распознавать ее наступление и управлять ею, помогут избежать срыва. Важно распланировать, чем и как себя занять в эти 5-минутные атаки острого желания покурить и отвлечься от курения.

Дыхательные упражнения и дыхательная гимнастика помогают порой перебороть тягу к курению. Можно начать с простого: дыхание с задержками на вдохе и выдохе 4:4:4:4. Техника такова: Стоя или сидя с прямой спиной, после нескольких спокойных вдохов и выдохов 1) сделать медленный глубокий вдох через нос на 4 счета, при этом, последовательно наполняя воздухом живот и грудную клетку, затем 2) на 4 счета задержать дыхание на вдохе, 3) сделать медленный выдох на 4 счета сквозь сомкнутые губы, с обратной последовательностью втягивая грудную клетку и живот, 4) задержать дыхание на 4 счета на выдохе. Затем — новый цикл. Для начала, чтобы контролировать движения грудной клетки и живота во время упражнения, можно мягко расположить одну ладонь на грудь, другую — на живот. Повторять 10 раз. Это упражнение помогает обрести контроль над собой (дыханием, сердечным ритмом, мыслями), улучшить поступление кислорода в мозг, сократить расход кислорода, наполнить тело энергией, и справиться с тягой к сигаретам. Дыхательные упражнения также полезны с точки зрения управления стрессом, а также профилактики легочных заболеваний, что очень актуально в период пандемии COVID-19 и самоизоляции.

Помощь-поддержка извне

— Посоветуйте пациенту, если ему (или ей) трудно бросить курить в одиночестве, всегда можно воспользоваться помощью со стороны. Например, воспользоваться дистанционными ресурсами поддержки Минздрава России (Интернет и мобильные приложения, горячие линии консультативной поддержки), можно найти единомышленников и группы поддержки в социальных сетях, обменяться опытом и спросить совет, бросать курить в группе.

— Не забывать о лекарствах. Никотин-содержащие пластыри, таблетки и жевательные резинки помогут смягчить тягу к курению, справиться с никотиновой зависимостью, преодолеть курение.

— Важно помнить, что ни в коем случае нельзя пытаться бросать курить с помощью электронных сигарет, вейпов и продуктов нагревания табака. Они только усугубят никотиновую зависимость и не позволят отказаться от табака и никотина.

Симптомы отмены табакокурения и как их побороть

Во время отказа от курения у пациента может возникнуть ряд неприятных реакций со стороны

организма, связанных с отменой никотина; их проявление очень индивидуально и зависит от многих факторов. Пациенту это надо знать, правильно их истолковать и преодолеть.

Усиливающийся кашель — признак того, что в легких начался процесс очищения. Кашель может продлиться от нескольких дней до недели. Если после этого кашель не проходит, нужно обратиться к врачу. Чтобы облегчить этот симптом и ускорить очищение легких, рекомендовано обильное питье. Отхаркивающие микстуры — при крайней необходимости.

Сухость во рту. Наряду с тем, что табак раздражает горло, он вызывает его онемение, которое прекращается с прекращением курения. Рекомендуется обильное питье (апельсиновый сок, вода).

Трудности концентрации внимания происходят от того, что организм недополучает привычное количество никотина. Физическая работа, физические и дыхательные упражнения помогут отвлечь внимание, заменить порцию эндорфинов, снабдить мозг кислородом. Кроме того, необходимо воздержаться от алкоголя.

Головная боль, повышенная нервозность, бессонница. Отвыкание от никотина, которого требует организм, может быть мучительным процессом. Чтоб его облегчить, рекомендуется обильное питье, что поможет “вымывать” из организма никотин и другие химикаты, побольше отдыхать, совершать расслабляющие дыхательные упражнения.

Утомляемость — признак того, что организм избавляется от никотина. Никотин обладает возбуждающим, стимулирующим действием, поэтому неудивительно, что большинство бросающих курить на первых порах чувствуют утомление. Необходимо увеличить продолжительность сна и больше двигаться.

Запоры. Присутствие никотина в организме ускоряет прохождение пищевых масс через пищеварительную систему. Это движение может замедлиться, пока организм не привыкнет функционировать без никотина. Необходимо немедленно увеличить количество грубой клетчатки в своем рационе, употреблять больше овощей и свежих фруктов, чернослива и отрубей каждый день до исчезновения симптомов. Это поможет восстановить нормальную деятельность пищеварительной системы.

Набор веса. Если человек, который много лет курил, бросает курить, он действительно может прибавить в весе. Это объясняется тем, что, отказавшись от табака, человек возвращает себе прежнее здоровье, аппетит. В частности, у него восстанавливается вкусовая чувствительность, и первое время многие бывшие курильщики получают большое удовольствие от еды. Этим и объясняется то, что некоторые полнеют. Но не каждый человек, прекращающий курить, набирает вес. У людей,

которые все-таки полнеют, в среднем увеличение веса небольшое (2–4 кг). К тому же этот вес не “лишний”. Так человек бы весил, если бы не курил. Физические нагрузки, спорт и употребление низкокалорийной пищи с большим количеством овощей и фруктов — эффективный метод, позволяющий справиться с синдромом отмены и избежать увеличения веса.

Отказ от курения — это работа. Порой, нелегкая. На это, как на любую работу необходимо потратить время и силы, которых, порой, не хватает в повседневной жизни. Самоизоляция предоставляет нам время. Это отличный период, чтобы научиться использовать время во благо здоровью, чтоб забыть про старые привычки и приобрести новые — более здоровые, такие, чтобы не подталкивали к курению, а наоборот, отвлекали. И использовать силы для того, чтоб преодолеть зависимость от табака.

Федеральный центр профилактики и контроля потребления табака ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России предоставляет информационную и консультативную поддержку в отказе от курения.

Рекомендации по ограничению потребления алкоголя пациентам, находящимся в самоизоляции в период пандемии

Общество впервые столкнулось с проблемой потенциального риска роста потребления населением алкоголя из-за долгосрочного пребывания в изоляции в период пандемии COVID-19, а здравоохранение — с потенциально негативными последствиями этого риска для здоровья, как отдельных людей, так и окружения. Сохраняющаяся во многих странах ситуация уникальна и мало что известно о влиянии хронической изоляции на население в целом (в отношении здоровья и благополучия) в этих условиях.

Пациенты в условиях самоизоляции подвергаются риску чрезмерного потребления алкоголя, чему могут способствовать и распространяемые мифы, и дезинформация. Поэтому при консультировании пациентов необходимо объяснять риски, связанные с алкоголем, как для здоровья, так и для социального благополучия семьи и окружающих. Страх и дезинформация породили несколько опасных мифов, связанных с употреблением алкоголя во время пандемии.

Мифы об алкоголе и COVID-19:

Миф № 1: употребление алкоголя убивает коронавирус.

Это абсолютно не так! Крепкий алкоголь (с содержанием этилового спирта 60% и более) может использоваться только для дезинфекции рук и поверхностей. Употребление любого алкоголя представляет опасность для здоровья, не говоря уже о концентрированных спиртовых растворах.

Миф № 2: можно обеззаразить себя, распыляя раствор спирта на одежду и тело.

Распыление крепкого алкоголя не убьет вирусы, которые уже проникли в организм. Распыление спирта может быть опасным для слизистых оболочек глаз и ротовой полости. Имейте в виду, что спирт может быть полезен только для дезинфекции поверхностей и рук.

Миф № 3: полоща рот и горло, можно уничтожить вирусные частицы, которые попадают с вдыхаемым воздухом.

Употребление алкоголя не обеспечивает дезинфекцию полости рта и глотки, и не является способом защиты от вируса.

Советы пациентам с риском злоупотребления алкоголя:

— Алкоголь обладает токсическим, наркотическим, канцерогенным влиянием на отдельные системы и организм в целом.

— Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает риск развития некоторых форм рака, включая рак молочной железы, толстой кишки и печени; алкогольной болезни печени, включая цирроз печени; панкреатита.

— Употребление алкоголя повышает риск артериальной гипертензии, аритмии и инсульта. Даже низкий уровень употребления алкоголя может увеличить риск возникновения некоторых проблем со здоровьем.

— Люди, злоупотребляющие алкоголем, страдают от депрессии, повышенной тревожности.

— Чрезмерное употребление алкоголя повышает риск несчастных случаев и травм, физического и сексуального насилия.

— Употребление алкоголя также связано с небезопасной сексуальной практикой и повышенным риском заражения заболеваниями, передаваемыми половым путем и вирусом иммунодефицита человека.

— Чрезмерное употребление алкоголя оказывает влияние на семью и социальное окружение. Это фактор особенно важен в условиях самоизоляции.

— Дети, родители которых чрезмерно потребляют алкоголь, подвергаются повышенному риску физического и сексуального насилия, получают психологическую травму, становясь свидетелями домашнего насилия.

— У людей с алкогольной зависимостью могут возрасти риски, связанные с абстинентным синдромом, вызванные сложностями в получении наркологической помощи.

Влияние алкоголя на центральную нервную (головной мозг), иммунную и респираторную системы:

Действие алкоголя на мозг. Для краткосрочного снижения уровня стресса и улучшения самочувствия некоторые люди привыкли употреблять алко-

голь. Алкоголь может временно притупить негативное отношение к ситуации, но сила его воздействия со временем снижается и для достижения того же уровня ощущений уже приходится увеличивать количество употребляемого алкоголя. Это обусловлено биохимическими механизмами воздействия алкоголя на мозг. Алкоголь вызывает эйфорию, вызываемую высвобождением дофамина и эндогенных опиоидов. При этом одновременно активируется тормозящее действие алкоголя из-за высвобождения глутамата и нейромедиаторов гамма-аминомасляной кислоты. Повреждение серотониновой системы приводит к снижению способности контролировать эмоции, к усилению негативных чувств. Поэтому алкоголь является депрессантом, повышающим стресс, депрессию и тревожность. Алкоголь не должен использоваться в качестве способа преодоления стресса, ни при каких обстоятельствах.

Влияние алкоголя на иммунитет и респираторную систему. Употребление алкоголя влияет на клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет. Этиловый спирт и его метаболиты угнетают функции альвеолярных макрофагов, которым принадлежит важная роль в защите легких от инфекции. В макрофагах замедляются метаболические процессы, снижается их фагоцитарная и мобилизационная активность.

В условиях пандемии COVID-19 особенно важно объяснять пациентам результаты многочисленных исследований, где показано, что употребление алкоголя увеличивает заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, увеличивает вероятность сепсиса, повышает частоту послеоперационных осложнений; замедляет и делает менее полноценным процесс восстановления после инфекций или травм вплоть до плохого сращения переломов и заживления ран.

Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к повышенной восприимчивости и заболеваемости бактериальными и вирусными инфекциями, в частности, бактериальной пневмонией, туберкулезом, гепатитами. Известно, что чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, являющегося одним из самых тяжелых осложнений COVID-19.

Как помочь человеку сократить потребление алкоголя или отказаться от него полностью

С одной стороны, вынужденная изоляция — это фактор, который может способствовать росту потребления алкоголя. Но, с другой стороны, это ситуация, которую можно использовать для того, чтобы сократить потребление алкоголя или отказаться от него совсем. Связано это с отсутствием тех социальных поводов, которые могут располагать к употреблению алкоголя в обычных неограничен-

ных условиях. Поэтому социальная изоляция — это возможность сделать перерыв в употреблении алкоголя или прекратить употребление алкоголя совсем. Существует несколько вариантов сокращения негативного воздействия алкоголя:

— Сокращение количества и частоты употребления алкоголя. Хотя безопасного количества алкоголя не существует, можно говорить о границах низкого уровня риска, при котором опасность возникновения проблем со здоровьем невелика. Например, можно определить для себя количество стандартных единиц алкоголя в нед. или в мес. Кроме того, можно решить, сколько дней в нед. должны быть безалкогольными. Можно установить предельное количество порций, выпиваемых за 1 вечер.

Известно, что людям в дальнейшем удается лучше контролировать употребление алкоголя, если они сначала делают 2–3-нед. перерыв. Такой отдых поможет разрушить старые привычки в употреблении и создаст возможности для новых способов справиться с неумеренностью. Кроме того, понизится толерантность к алкоголю, и употребление больших доз впоследствии покажется бессмысленным.

За время такого своеобразного “отпуска” от алкоголя у человека улучшится память и способность к концентрации. Он получит практический опыт победы над желанием выпить, у него повысится самооценка и уверенность в достижении поставленных целей.

— Изменение привычек/поведения в связи с употреблением алкоголя. Если в употреблении алкоголя существуют проблемные шаблоны поведения, можно поставить цель изменить эти привычки. Например, у человека есть привычка выпивать бокал вина перед сном, т.к. это облегчает засыпание.

— Полностью отказаться от употребления алкоголя. Существует множество причин для полного отказа от алкоголя. Это могут быть проблемы со здоровьем (например, панкреатит, гепатит) или прием лекарств, воздействие которых на организм может быть изменено алкоголем. Полный отказ от алкоголя необходим при алкогольной зависимости, которую характеризует сильная тяга к употреблению алкоголя и сложности при попытках контролировать его употребление.

Часто полному отказу от алкоголя отдается предпочтение потому, что человек хочет жить здоровой жизнью и ощутить положительные изменения, которые вносит в его жизнь сокращение употребления алкоголя.

Абстинентный синдром. Однако если человек употреблял алкоголь в больших количествах и часто, то внезапное прекращение может вызвать абстинентный синдром и может потребоваться медицин-

ская помощь. Поэтому чрезвычайно важно понимать, чем больше потребление алкоголя, тем выше риск симптомов абстиненции. Можно оценить вероятность риска развития этих симптомов с помощью трех вопросов:

- Вы пьете ежедневно >15 стандартных единиц алкоголя? (Это примерно полбутылки водки, или полторы бутылки вина, или 4–4,5 л пива)?
- Были ли у вас в прошлом симптомы абстиненции при сокращении или прекращении употребления алкоголя?
- Пьете ли вы алкоголь вскоре после пробуждения, чтобы облегчить свое состояние?

При положительном ответе на любой из этих вопросов, возможны неблагоприятные реакции при сокращении или отказе от употребления алкоголя. Поэтому желательна предварительная консультация, которую можно получить у специалистов наркологической службы вашего района или города, а также в режиме он-лайн у специалистов Виртуальной Клиники <https://www.virtualclinic.pro>.

Рекомендации по сохранению психоэмоционального здоровья и равновесия пациентам, находящимся в самоизоляции в период пандемии

Вспышка COVID-19 послужила причиной стресса для многих людей. Страх и беспокойство о возникновении заболевания становится причиной эмоциональной реакции, ведущей к негативным последствиям.

Какие нарушения здоровья может вызвать стресс, связанный с пандемией COVID-19 и вынужденной самоизоляцией:

- страх и беспокойство о собственном здоровье и здоровье родственников;
- нарушения сна и пищевых привычек;
- ухудшение состояния здоровья, обострение хронических заболеваний;
- увеличение количества потребляемого алкоголя, табака и других психоактивных веществ;
- обострение конфликтогенных ситуаций в семье в связи с необходимостью домашней изоляции;
- усиление тревоги, связанной с экономическими последствиями карантинных мер;
- субдепрессивные реакции, связанные с депривацией эмоциональной стимуляции от значимых видов досуга, таких как прогулки и массовые развлечения;
- нарастание невротических и психотических реакций от длительного пребывания в состоянии стресса.

Симптомы стресса могут включать физический, поведенческий, эмоциональный и когнитивный ответ

Поведенческие реакции — неспецифические симптомы, такие как увеличение или уменьшение уровня энергии; повышение раздражительности; вспышки гнева; повышенное беспокойство; частые

истерии; избегание общения с близкими; осуждение других людей; проблемы с коммуникацией; сложность предоставления или получения помощи от знакомых, родственников, коллег; неспособность получать радость, удовольствие от жизни; излишняя суетливость, совершение непродуктивных действий; снижение уровня активности до минимума, нежелание что-либо делать; проблемы с коммуникацией, нежелание слушать чужое мнение; сознательное нарушение правил безопасности в ситуации эпидемии, как следствие реакции отрицания; навязчивые чрезмерные действия по соблюдению гигиены; антисоциальное поведение, причинение вреда окружающим; проблемы со сном, невозможность расслабиться; увеличение потребления алкоголя и курения табака.

Физический компонент симптомов стресса проявляется как симптомы соматических заболеваний, таких как потеря аппетита или чрезмерный аппетит; потливость; беспричинный тремор или конвульсии; слабость, повышенная утомляемость; нервное перевозбуждение; гиперемия; тахикардия; затрудненное дыхание; психосоматические реакции боли и дискомфорта; снижение иммунитета.

Эмоциональный компонент чаще всего проявляется чувством тревожности или страха, ощущением вины, печали, апатии, гнева, раздражения, плаксивостью, чувством одиночества, подозрительностью и фобическими реакциями.

Симптомы когнитивных нарушений, такие как проблемы с запоминанием и воспроизведением информации; проблемы с концентрацией внимания; сужение поля внимания; повышенная отвлекаемость; отрицание опасности; вытеснение из сознания информации об опасности; интеллектуализация фактов об опасности — пространственные рассуждения об эволюционных процессах и т.д.; нарушение логики и спутанность мышления.

Когнитивные искажения являются примером эволюционно сложившегося поведения. Некоторые из них выполняют дезадаптивную функцию, поскольку они способствуют менее эффективным действиям или иррациональному принятию решений.

Отрицание фактов: человек воспринимает факты, свидетельствующие об опасной ситуации для него и его близких, но либо отрицает их правдивость, либо признает их, но отрицает или сильно преуменьшает их серьезность. **Пример:** пожилой человек, перенесший несколько тяжелых заболеваний и кризисных ситуаций в жизни, отрицает опасность для него вируса COVID-19, как разновидности острой респираторной вирусной инфекции, которыми он много раз болел и успешно излечивался ранее.

Катастрофизация: привычка воспринимать любую мелкую неприятность как неотвратимое бедствие. **Пример:** человек почувствовал легкое недо-

могание, и тут же представляет себе, что это — первый симптом тяжелой болезни, которая вероятно закончится его смертью. Или он полностью здоров, но возможность заразиться еще впереди, а он заранее “знает”, что непременно будет болеть в тяжелой форме, потому что всегда ожидает худшего.

Когнитивный сдвиг. Речь идет о базовом изменении, которое происходит в мышлении. По мере формирования эмоционального расстройства нарушается восприятие определенной информации. Например, в случае тревожного расстройства, в фокусе оказывается “опасность”, поэтому человек приобретает повышенную восприимчивость к опасным стимулам.

Советы пациенту по преодолению стресса

Ограничение информации. Установите лимиты по чтению и просмотру видео о пандемии. Выберите информацию, которой можно доверять, не читайте желтую прессу. Контролируйте время, проведенное в социальных сетях.

Релаксация (медитация, глубокое дыхание, хобби, чтение, слушание музыки, общение). Выделите несколько часов в день, которые вы будете посвящать релаксации с помощью наиболее приятных вам способов, и неукоснительно соблюдайте это время отдыха.

Формирование устойчивости к стрессу (сбалансированное питание, физическая активность, ограничение потребления алкоголя). Позаботьтесь о своем физическом состоянии, чтобы иметь возможность противостоять стрессу.

Социальная поддержка (взаимоподдержка со стороны друзей, членов семьи). Поддерживайте общение со своими близкими и друзьями, активно проявляйте заботу в их адрес, и с благодарностью принимайте их заботу по отношению к вам.

Советы пациенту для поддержания здорового сна

Придерживайтесь режима. Ложитесь спать каждый день в одно и то же время (и в будни, и в выходные).

Заведите расслабляющие привычки — ближе ко времени сна слушайте успокаивающую музыку, примите теплую ванну, сделайте легкую растяжку, прочитайте бумажную книгу или журнал.

Ограничьте использование гаджетов, просмотр телевизора за 1-2 ч до сна.

Приглушайте свет в помещении за 1-2 ч до отхода ко сну.

Проветрите вечером спальню, поддерживайте в ней температуру на пару градусов ниже, чем в других комнатах.

Контролируйте дневной сон. Если вы хотите спать дольше ночью короткий дневной сон может негативно сказаться на длительности ночного сна, но, если вы страдаете бессонницей или нарушениями ночного сна, дневной сон может вам помочь. Желательно спать днем сразу после обеда, если вы

будете спать позже, ваш сон будет более глубоким, что может привести к проблемам с засыпанием на ночь. Оптимальная продолжительность дневного сна не более 40 мин.

Избегайте потребления кофеина (кофеин содержится в кофе, чае и некоторых газированных напитках).

Не употребляйте алкоголь. Алкоголь помогает заснуть быстрее, при этом значительно ухудшается качество сна за счет подавления фазы быстрого сна. В 10% случаев алкоголь является причиной хронической бессонницы.

Не передайте на ночь (старайтесь ужинать за 2-3 ч до сна).

Обратитесь за профессиональной психологической помощью, если вы чувствуете ухудшение вашего психологического состояния, а также в течение последних 2 нед. ощущаете ухудшение настроения, когнитивных функций, ощущаете апатию.

Мобильное здравоохранение в условиях пандемии в помощь пациенту

Одним из вызовов, с которым столкнулось здравоохранение в условиях пандемии, это ограничения или запрет на профилактические посещения медицинских организаций. Люди, которые нуждались в профилактических услугах, остались без поддержки. Именно поэтому разработка мобильных приложений, которые бы позволили удаленно оказывать профилактическую помощь, в настоящее время чрезвычайно важна.

Мобильные технологии получили широкое распространение во всем мире; их использование растет быстрыми темпами не только для целей межличностного общения, но и как важный аспект коммуникационной инфраструктуры для различных отраслей, включая финансы, образование и маркетинг.

Мобильные технологии все чаще используются для укрепления здоровья и профилактики заболеваний. Исследования показали, что периодические подсказки и напоминания являются эффективным методом поощрения пациентов в их начинаниях укрепления здорового поведения, отказа от вредных привычек, оздоровления питания и пр.

Обмен текстовыми сообщениями для консультирования пациентов применяется в ряде стран у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Обмен текстовыми сообщениями имеет то преимущество, что он асинхронный, поскольку к нему можно обращаться в любое удобное для пользователя время. Преимущества текстовых сообщений еще и в их доступности на старых моделях телефонов, что особенно актуально для лиц с невысоким достатком и пожилых.

Основным недостатком использования текстовых сообщений является необходимость оплаты

этой услуги провайдеру. Поэтому с появлением технологии чат-бота, технологические возможности он-лайн консультирования и поддержки пользователей выросли. Хотя первый чат бот был разработан более чем 50 лет назад, технология стала популярной только в наши дни.

Именно сейчас появились большие возможности для использования ботов в сфере здравоохранения, в частности, для профилактики изменения поведения, связанного с такими поведенческими факторами риска, как курение, употребление алкоголя или избыточная масса тела.

Специалистами ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России в настоящее время проводится доработка такого приложения в тестовом режиме в рамках Российско-Японского проекта по снижению избыточной массы тела. Встроенная в приложение, которое получило название “Доктор ПМ”, программа-бот позволяет запрашивать у пользователя информацию о результатах измерения массы тела, двигательной активности и особенностей питания и реагировать на полученные данные текстовыми сообщениями. По специально разработанному алгоритму бот рассылает три типа сообщений:

— *Напоминания* (например, “Не забудьте передать со своего шагомера данные о ФА за прошлую неделю”).

— *Сообщения информационно-справочного характера* (например, “Пропуская завтрак, вы уменьшаете эффективность снижения массы тела. Помните, завтрак фактически помогает контролировать вес”).

— *Мотивирующие (поддерживающие) сообщения* (например, “Вы действительно нацелены на результат! То, что вы увеличиваете продолжительность прогулок, очень хорошо. Ходьба обязательно принесет пользу вашему здоровью и настроению!”).



Кроме того, у каждого специалиста, которым может быть врач, психолог или средний медработ-



ник, и пациента есть личный кабинет, доступ к которому можно получить через специально разработанный Web-сайт. В личном кабинете специалист может анализировать динамику параметров

и при необходимости отправлять в чат дополнительные сообщения для пациента.

Таким образом, система позволяет работать как в автономном режиме без участия человека, так и с помощью специалиста. Но все это осуществляется в режиме он-лайн, без необходимости очных визитов.

Обрабатываемая в настоящее время технология универсальна и позволяет работать с различными факторами риска. Поэтому специалисты НМИЦ ТПМ планируют развивать данное направление и разрабатывать алгоритмы для пациентов, бросающих курить, сокращающих употребление или отказывающихся от алкоголя.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Centers for Disease Control and Prevention. Health effects of secondhand smoke, 27 February 2020. www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/secondhand_smoke/health_effects.
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. WHO, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
- Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. WHO, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- Coronavirus (COVID-19): effective smoking cessation options during a pandemic, Cochrane Library. (In Russ.) Коронавирус (КОВИД-19): эффективные варианты отказа от курения во время пандемии, Кокрейновская Библиотека. <https://www.cochrane.org/ru/effective-options-for-quitting-smoking-during-the-covid-19-pandemic>.
- Home care for patients with a mild form of the disease, presumably caused by the new coronavirus (COVID-19) and contact management tactics. WHO Interim guidance, 4 February 2020. (In Russ.) Уход на дому за пациентами с легкой формой заболевания, предположительно вызванного новым коронавирусом (COVID-19), и тактика ведения контактных лиц. ВОЗ Временное руководство, 4 февраля 2020 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331133/WHO-nCov-IPC-HomeCare-2020.2-rus.pdf>.
- Healthy food and healthy nutrition: how to eat during self-quarantine. WHO, 2020. (In Russ.) Полезные продукты и здоровое питание: как правильно питаться во время самокарантина. ВОЗ, 2020. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine#recipes>.
- Global recommendations of physical activity for health, WHO, 2010. (In Russ.) Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья, ВОЗ, 2010; https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/ru/.
- Guideline: sugars intake for adults and children. World Health Organization, 2015. ISBN 9789241549028.
- Guideline1: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, 2015. ISBN 9789241504836.
- Information Note: COVID-19 and NCDs — WHO, March 23, 2020. (In Russ.) Информационная записка: COVID-19 и НИЗ — ВОЗ, 23 марта 2020 г. <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-and-ncds>.
- Methodical recommendations MP 2.3.1.2432-08 "Norms of physiological requirements for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation". (In Russ.) Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации". https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583.
- Physical Activity Policies for Cardiovascular Health, European Heart Network, 2020. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1243:physical-activity-policies-for-cardiovascular-health.html>.
- Questions and answers about COVID-19. WHO, 2020. (In Russ.) Вопросы и ответы о COVID-19. ВОЗ, 2020. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
- Stay physically active during self-quarantine, WHO, 2020, methodical recommendations. (In Russ.) Оставайтесь физически активными во время самокарантина, ВОЗ, 2020, методические рекомендации. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/stay-physically-active-during-self-quarantine>.
- Stress prevention at works checkpoints. International Labor Organization, 2012. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/instructionalmaterial/wcms_177108.pdf.
- The Tobacco Industry is Exploiting the COVID-19 Crisis. https://www.takeapart.org/campaigns/covid-19/activities/?fbclid=IwAR39OU3qk-wkOcfMZH_UCJ-b-uls2gcwvo77lrbmFU0iQir6qG0v3c7_2eZg.
- Travel advice, WHO, 2020. <https://www.who.int/ith/en/>.
- Alqahtani J, Oyelade T, Aldahar A, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2020;15(5):e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
- Balanza-Martínez V, Atienza-Carbonell B, Kapczinski F, et al. Lifestyle behaviours during the COVID-19 — time to connect. Acta Psychiatr Scand. Accepted Author Manuscript. 2020. doi:10.1111/acps.13177.

21. Brake S, Barnsley K, Lu W, et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clinical Medicine*. 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841.
22. Bubnova MG, Aronov DM. Ensuring the physical activity of citizens with health restrictions. *Method. rek. edited by S.A. Boytsov, Moscow, 2016. Cardiosomatic*. 2016;7(1):5-50. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *Метод. рек. под ред. С.А. Бойцова. Москва, 2016, КардиоСоматика*. 2016;7(1):5-50. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metodrek_fa_bubnova_aronov_boytsov.pdf.
23. Coltrera F, Corliss J. Stress Management. A Harvard Medical School. Special health report. 2011;30-53.
24. Donner J. Research approaches to mobile use in the developing world: A review of the literature. *Inf. Soc. Taylor & Francis*. 2008;24(3):140-59. doi:10.1080/01972240802019970.
25. Drapkina OM, Drozdova LY, Leshchenko OV. Guidelines for increasing physical activity, Moscow, 2019. (In Russ.) Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В. Методические рекомендации по повышению физической активности. Москва, 2019. ISBN 978-5-6043603.
26. Fjeldsoe S, Marshall A, Miller Y. Behavior change interventions delivered by mobile telephone short-message service. *Am J Prev Med Elsevier*. 2009;36(2):165-73. doi:10.1016/j.amepre.2008.09.040.
27. Fry J, Neff R. Periodic prompts and reminders in health promotion and health behavior interventions: systematic review. *J Med Internet Res*. 2009;11(2):e16. doi:10.2196/jmir.1138.
28. Gentner T, Neitzel T, Schulze J, et al. A Systematic Literature Review of Medical Chatbot Research from a Behavior Change Perspective. 2020. <https://prof-buettner.com/downloads/gentner2020a.pdf>
29. Guan W, Zheng-yi Ni, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
30. Hang B, Wang P, Zhao Y, et al. Thirdhand smoke: Genotoxicity and carcinogenic potential *Chronic Dis Transl Med*. 2019;6(1):27-34. doi:10.1016/j.cdtm.2019.08.002.
31. Hauser-Ulrich S, Künzli H, Meier-Peterhans D, et al. A smartphone-based health care chatbot to promote self-management of chronic pain (SELMA): pilot randomized controlled trial. *JMIR mHealth uHealth*. 2020;8(4):e15806. doi:10.2196/15806.
32. Huang C-Y, Yang MC, Huang CY, et al. A Chatbot-supported smart wireless interactive healthcare system for weight control and health promotion. 2018 IEEE international conference on industrial engineering and engineering management (IEEM). IEEE. 2018;1791-5. doi:10.1109/IEEM.2018.8607399.
33. Lawrence H, Hunter A, Murray R, et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza—Systematic review. *Journal of Infection*. 2019;79(5):401-6. doi:10.1016/j.jinf.2019.08.014.
34. Lim M, Hocking J, Hellard M, et al. SMS STI: a review of the uses of mobile phone text messaging in sexual health. *Int J STD AIDS*. 2008;19(5):287-90. doi:10.1258/ijsa.2007.007264.
35. Liu W, Tao Z, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese medical J*. 2020 Mar 6. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
36. Marsden J, Darke S, Hall W, et al. Mitigating and learning from the impact of COVID-19 infection on addictive disorders. *Addiction (Abingdon, England)*. 2020 Apr. doi:10.1111/add.15080.
37. Martin E, Clapp P, Rebuli M, et al. E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(1):L135-44. doi:10.1152/ajplung.00170.2016.
38. McAlinden K, Sohal S, Sharma P. There can be smoke without fire: warranted caution in promoting electronic cigarettes and heat not burn devices as a safer alternative to cigarette smoking. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00114-2019. doi:10.1183/23120541.00114-2019.
39. Miyashita L, Suri R, Dearing E, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur Respiratory J*. 2018;51:1701592. doi:10.1183/13993003.01592-2017.
40. Patanavanich R, Glantz S. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020; ntaa082, doi:10.1093/ntr/ntaa082.
41. Pereira J, Díaz Ó. Chatbot dimensions that matter: Lessons from the trenches. *International Conference on Web Engineering*. Springer. 2018;129-35. doi:10.1007/978-3-319-91662-0_9.
42. Potemkina RA, Physical Activity and Nutrition. A Guide for Doctors, edited by R.G. Oganov. GEOTAR-Media, 2011. 46 p. (In Russ.) Потемкина Р.А. Физическая активность и питание. Рук-во для врачей, под редакцией Р.Г. Оганова, ГЭОТАР-Медиа, 2011. 46 с. ISBN 978-5-9704-1948-9.
43. Sohal S, Eapen M, Naidu V, et al. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ open research*. 2019;5(1):00159-2018. doi:10.1183/23120541.00159-2018.
44. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases*. 2020;18. doi:10.18332/tid/119324.
45. Wang H, Zhang Q, Ip M, et al. Social Media-based Conversational Agents for Health Management and Interventions. *Computer (Long. Beach. Calif)*. IEEE. 2018;51(8):26-33. doi:10.1109/MC.2018.3191249.
46. Weizenbaum J. ELIZA — a computer program for the study of natural language communication between man and machine. *Commun ACM. ACM New-York*. 1966;9(1):36-45. doi:10.1145/365153.365168.
47. Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00:1-12. doi:10.1111/all.14238.
48. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Приложения

Приложение 1

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с низким уровнем тренированности на подготовительном этапе**

№	Исходное положение	Содержание упражнения	Дозировка
1	Ходьба на месте, руки в произвольном положении.	Вращение рук в лучезапястных суставах вперед и назад. Дыхание произвольное. В спокойном темпе.	4 — вперед 4 — назад 16 шагов
2	Стойка ноги врозь, руки свободно висят.	Подняться на носках, руки через стороны вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	4-6
3	Стойка ноги врозь, руки в стороны.	Пружинящие полуприседания с последующим выпрямлением ног и подниманием на носки (на счет 1-2-3), руки вниз, вперед, вверх. Вернуться в и.п. (на счет 4). Дыхание произвольное.	4-6
4	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Вращение таза в одну и другую сторону. Дыхание произвольное.	4 в каждую сторону 4+4x2
5	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Наклониться вперед, выдох. Выпрямляясь, слегка прогнуться, вдох.	6-8
6	Стойка ноги врозь, руки в стороны.	Пружинящие наклоны вперед, стараясь коснуться пола пальцами рук у носка одной ноги (на счет 1-2-3). Вернуться в и.п. (на счет 4). То же к другой ноге. Дыхание произвольное.	4-6 в каждую сторону
7	Стойка ноги врозь, одна рука вверх, другая на поясе.	Наклонить туловище в сторону, противоположную поднятой руке, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же в другую сторону.	4-6 в каждую сторону
8	Стойка ноги вместе, руки вперед.	Мах ногой назад с одновременным отведением рук назад-вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	4-6 каждой ногой
9	Стойка ноги врозь, кисти к плечам.	Повернуть туловище в сторону с махом рук в стороны назад. Вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же в другую сторону.	4-6 в каждую сторону
10	Стойка боком к опоре (спинка стула, край стола и т.п.) опереться рукой о нее, другая в сторону.	Поднять ногу, согнутую в колене повыше, туловище не наклонять, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	4-6 каждой ногой
11	Стойка ноги врозь, руки в опоре на уровне живота (спинка стула, край стола и т.п.).	Присесть на носках, спина прямая (на счет 1-2), вдох. Вернуться в и.п. (на счет 3-4), выдох.	6-8
12	Ходьба на месте, руки в произвольном положении.	Махи руками в стороны, вверх, вперед в произвольном порядке, в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин

Примечание: и.п. — исходное положение.

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с низким уровнем тренированности на основном этапе**

№	Исходное положение	Содержание упражнения	Дозировка
1	Ходьба на месте, руки в произвольном положении.	4 шага на носках, 4 шага обычная ходьба с расслаблением рук и встряхиванием кистей на каждый шаг в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	30-60 сек
2	Ходьба в передвижении на носках с движениями руками.	Шаг одной ногой — руки вперед, шаг другой ногой — руки в стороны, шаг одной ногой — руки вверх, шаг другой ногой — опустить руки в быстром темпе. Дыхание произвольное.	30-60 сек
3	Ходьба в передвижении, кисти к плечам.	Вращение согнутых рук вперед и назад в быстром темпе. Дыхание произвольное.	4 вперед 4 назад 4+4x3
4	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Вращение таза в одну и другую сторону. Дыхание произвольное.	4 в каждую сторону 4+4x3
5	Стойка ноги врозь, руки в стороны.	Пружинящие приседы на носках, руки вперед (на счет 1-2-3). Выпрямиться, отводя руки в стороны назад, прогнувшись (на счет 4). Дыхание произвольное.	8-10
6	Стойка ноги врозь, руки, сцепленные “в замок” на затылке.	Пружинящие наклоны туловища вперед, сводя локти (на счет 1-2-3), колени не сгибать. Вернуться в и.п. (на счет 4), слегка прогнувшись и отводя локти назад. Дыхание произвольное.	6-8
7	Стоя на четвереньках.	Прогнуться в пояснице, поднимая голову вверх-назад, вдох. Затем опустить голову, подбородок к шейной ямке, “закруглить” спину, втянув живот, выдох.	6-8
8	Стоя на четвереньках.	Согнуть руки в локтях, подбородок к полу, отвести одну ногу назад, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	6-8
9	Лежа на животе, руки, согнутые в локтях в упоре, локти на уровне пояса.	Выпрямляя руки, принять положение упора на коленях, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
10	Лежа на животе, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы, ноги прямые.	Поднять верхнюю часть туловища, прогнувшись в пояснице и сводя локти, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
11	Лежа на спине, руки вдоль туловища, ноги прямые.	Поднять прямые ноги на 45 градусов, сделать круг двумя ногами, соединенными вместе, в одну и другую сторону по 2 раза. Вернуться в и.п. Дыхание произвольное.	2+2x3-4
12	Лежа на спине, руки в стороны, ноги прямые.	Поднять верхнюю часть туловища на 45 градусов с одновременным махом рук вперед, вдох. Медленно вернуться в и.п., выдох.	6-8
13	Сидя, руки в упоре сзади.	Согнуть ноги, затем выпрямить вверх (на счет 1-2). Вернуть в и.п. (на счет 3-4). Дыхание произвольное.	6-8
14	Стойка ноги врозь, руки свободно висят.	Медленные наклоны головы, вниз, вверх, повороты в разные стороны в произвольном порядке. Дыхание произвольное.	20-30 сек
15	Ходьба в передвижении, руки на поясе, большие пальцы, в сторону поясницы.	Высоко поднимая колено, натягивая носок “от себя”, сводя лопатки в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин

Примечание: и.п. — исходное положение.

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с низким уровнем тренированности на поддерживающем этапе**

№	Исходное положение	Содержание упражнения	Дозировка
1	Ходьба в передвижении, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Смена положения рук на каждый шаг: руки скрестим перед собой на уровне груди; руки скрестим, согнутые в локтях, кисти к противоположным плечам, в стороны, в и.п., в быстром темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин
2	Ходьба в передвижении, руки в стороны.	Вращение прямыми руками вперед и назад, в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	4 в каждую сторону 4+4x4
3	Стойка ноги врозь, кисти к плечам.	Подняться на носки, выпрямляя руки вверх, посмотреть на кисти, вдох. Вернуться в и.п., опуская руки через стороны, выдох.	8-10
4	Стойка ноги врозь, руки, сцепленные в “замок”, на затылке.	Пружинящие наклоны вперед, стараясь коснуться пальцами или ладонями пола (на счет 1-2-3). Вернуться в и.п. (на счет 4), слегка отвести локти назад. Дыхание произвольное.	8-10
5	Стойка ноги врозь, руки в стороны.	Присесть, пальцами рук коснуться пола около носков, выдох. Выпрямиться с плавным махом рук в стороны назад, слегка прогнувшись, вдох.	8-10
6	Стойка на четвереньках.	Согнуть и выпрямить руки, стараясь подбородком коснуться пола. Сгибание — вдох, выпрямление — выдох.	8-10
7	Стоя на четвереньках.	Согнуть руки с одновременным подъемом ноги назад-вверх, прогнувшись в пояснице, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	8-10
8	Лежа на животе, руки согнуты в локтях, лоб на тыльной стороне ладоней, положенных друг на друга, ноги чуть разведены.	Поднять верхнюю часть туловища, переводя руки назад-вверх, поднимая подбородок, пригнувшись в пояснице, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
9	Лежа на животе, руки, сцепленные в “замке”, выпрямлены перед головой.	Поднять верхнюю часть туловища, с одновременным подъемом прямых рук и ног вверх, прогнувшись в пояснице, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
10	Лежа на боку, одна рука под голову, другая в упоре на уровне пояса, ноги выпрямлены.	Поднять ногу вверх, стараясь не отводить носок стопы кнаружи, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же на другом боку.	8-10
11	Лежа на боку, одна рука под голову, другая вдоль туловища, ноги выпрямлены.	Отвести ногу назад, с одновременным переводом руки вперед (стопа, кисть на весу), вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же на другом боку.	8-10
12	Лежа на спине, ноги, согнутые в коленях вместе, в опоре на пол, руки вдоль туловища.	Поднять таз, максимально прогибаясь в пояснице, вдох. “Полумост” с опорой на плечи. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
13	Лежа на спине, руки вдоль туловища, ноги прямые.	Поочередное сгибание слегка поднятых ног (“велосипед”). Дыхание произвольное.	8-10
14	Сидя, руки в упоре сзади, прямые ноги максимально расставлены.	Поднять прямые ноги вверх, натягивая носок “к себе”, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же натягивая носок “от себя”.	5+5x3
15	Ходьба в передвижении, руки на поясе.	Глубокие выпады в медленном темпе. Дыхание произвольное. Закончив ходьбу, встряхнуть ноги.	До 1 мин 10-15 сек 10-15 сек

Примечание: и.п. — исходное положение.

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с высоким уровнем тренированности на подготовительном этапе**

№	Исходное положение	Содержание упражнения	Дозировка
1	Стойка ноги на ширине плеч, руки свободно висят.	Подняться на носках, руки вверх, через стороны, растопырив пальцы. Вернуться в и.п., расслабив руки внизу, встряхивая кистями, выдох.	4-6
2	Ходьба на месте, руки в стороны.	Вращение вперед, назад в лучезапястных и локтевых суставах в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	4 вперед 4 назад в лучезапястном суставе, то же в локтевом суставе 4+4х6
3	Ходьба на месте, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Высоко поднимая колено, натягивая носок “от себя”, сводя лопатки в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин
4	Ходьба на месте.	В положении полусидя на носках, руки на коленях в спокойном темпе. Дыхание произвольное. При остановке расслабить мышцы рук и ног с помощью потряхивания.	6-8 шагов, остановиться х4
5	Ходьба на месте, кисти к плечам.	Вращение согнутых рук вперед-назад в быстром темпе. Дыхание произвольное.	4 вперед 4 назад 4+4х3
6	Стойка ноги врозь, руки вперед.	Пружинящий присед на носках с одновременным махом рук вниз-назад, вдох. Вернуться в и.п. с махом рук вперед, выдох.	4-6
7	Стойка ноги врозь, руки в стороны.	Пружинящие наклоны вперед, стараясь коснуться пальцами или ладонями пола (на счет 1-2-3). Вернуться в и.п. (на счет 4).	4-6
8	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Повернуть туловище с одновременным разведением рук в стороны, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же в другую сторону.	4-6
9	Стойка ноги врозь, лицом к стене, руки в опоре на уровне груди, стопы на расстоянии шага от стены.	Согнуть руки в локтях, максимально приближаясь подбородком к стене, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	4-6
10	Стойка ноги врозь, лицом к стене, руки в опоре на уровне груди, стопы на расстоянии шага от стены.	Согнуть руки в локтях, максимально приближаясь лбом к стене с одновременным подъемом ноги назад-вверх, вдох. Спина прямая. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	4+4х2
11	Стойка ноги врозь, руки вперед.	Наклонить туловище с опусканием рук вниз, голова в наклоне, мышцы шеи расслаблены, вдох, полуприседание, руки вперед, голова прямо, выдох. Наклонить туловище с опусканием рук вниз, голова в наклоне, мышцы шеи расслаблены, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	4-6
12	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Вращение таза в одну и другую сторону. Дыхание произвольное.	4+4х3
13	Упор присев.	Перейти в упор лежа, прогнувшись в пояснице, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	4-6
14	Стойка ноги врозь, с полунаклоном туловища вперед, кисти к плечам.	Вращение туловища в одну и другую сторону с максимальной амплитудой. Дыхание произвольное.	4+4х3
15	Ходьба в передвижении, руки в произвольном положении.	Вращение головы влево, вправо, повороты и наклоны в произвольном порядке в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин

Примечание: и.п. — исходное положение.

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с высоким уровнем тренированности на основном этапе**

№	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнения	Дозировка
1	Ходьба в передвижении, руки свободно висят.	Поднять руки вверх на два шага, вдох. На следующие два шага опустить руки вниз, расслабив, встряхивая кистями. В спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин
2	Ходьба в передвижении, руки в стороны.	Вращение рук в лучезапястных, локтевых и плечевых суставах вперед-назад в быстром темпе. Каждый вид вращения по 4 раза в обе стороны. Дыхание произвольное.	6-8
3	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Полунаклон туловища вперед со слегка поднятой головой (туловище параллельно полу), вдох. Выпрямиться в и.п., прогнувшись назад, не запрокидывая головы, выдох.	6-8
4	Стойка ноги врозь, руки вперед.	Присесть, коснувшись руками пола, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
5	Стойка ноги расставлены шире плеч, руки в сторону.	Полуприседание с одновременным полунаклоном туловища вперед на 45 градусов, слегка поднятой головой, заложив руки за спину (поза конькобежца), вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
6	Стойка ноги широко расставлены, колени слегка согнуты, руки, сцепленные в “замок”, на уровне груди выпрямлены.	Перенос массы тела с одного колена на другое, туловище не наклонять. Дыхание произвольное.	6-8
7	Стойка на четвереньках, голова наклоне.	Отвести ногу, согнутую в колене в сторону-вверх, бедро параллельно полу, с одновременным отведением разноименной руки в сторону и подъемом головы, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другую сторону.	6-8
8	Стойка на четвереньках.	Согнуть руки в локтях, стараясь подбородком коснуться пола с одновременным подъемом ноги назад-вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	6-8
9	Лежа на животе, руки, согнуты в локтях, подбородок на тыльной стороне ладоней, положенных друг на друга, ноги согнуты в коленях.	Поднять ногу, согнутую в колене, максимально вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	6-8
10	Лежа на животе, руки, сцепленные в “замок”, на затылке.	Поднять верхнюю часть туловища с поворотом в сторону, локти не сводить, вдох. Вернуться в и.п. То же другую сторону.	6-8
11	Лежа на спине, кисти у плеч, ноги, согнутые в коленях, в опоре на пол.	Поднять туловище, стараясь локтями коснуться одноименных бедер, стопы от пола не отрывать, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
12	Сидя, руки в упоре сзади, ноги выпрямлены вместе.	Поднять прямые ноги вверх, натянув носки “от себя”, вдох. Развести, выдох. Свести, вдох. Вернуться в и.п., задержаться на несколько секунд, встряхивая ноги.	6-8
13	Сидя, руки в упоре сзади, ноги выпрямлены, широко разведены.	Поднять прямые ноги вверх, вдох. Согнуть в коленях, стопы на весу, выдох. Выпрямить вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
14	Стоя ноги вместе, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы	Подскоки на двух ногах, слегка согнув колени. Дыхание произвольное.	10-15
15	Ходьба в передвижении, руки свободно висят.	Ссутулиться с наклоном головы, вперед на два шага, вдох, прогнуться, сведя лопатки с подъемом головы на два шага в медленном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин

Примечание: и.п. — исходное положение.

**Примерный комплекс упражнений утренней гимнастики
для лиц с высоким уровнем тренированности на поддерживающем этапе**

№	Исходное положение (и.п.)	Содержание упражнения	Дозировка
1	Бег на месте или с продвижением.	Бег обычный, руки, согнутые в локтях, в спокойном темпе. Бег, высоко поднимая колени, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы, в быстром темпе. Бег, забрасывая голень назад с полунаклоном туловища вперед, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы, в быстром темпе. Бег обычный, руки, согнутые в локтях, в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	30 сек 30 сек 30 сек 30 сек
2	Ходьба в передвижении, руки прямые на уровне груди.	Ходьба с поворотами туловища в сторону ноги, с которой начинается шаг и махом обеих рук в эту сторону в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин
3	Стойка ноги врозь, руки прямые на уровне груди.	Махи, пружинящие одной ногой назад с одновременным отведением рук вверх-назад (на счет 1-2-3). Вернуться на и.п. (на счет 4). Дыхание произвольное. То же другой ногой.	8-10
4	Стойка ноги врозь, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Пружинящие наклоны туловища вперед (туловище параллельно полу), сведя лопатки, не сгибая колен (на счет 1-2-3). Вернуться на и.п. (на счет 4). Пружинящие наклоны туловища назад, сведя лопатки, не сгибая колен (на счет 1-2-3). Вернуться в и.п. Дыхание произвольное.	4+4×4
5	Стойка ноги вместе, руки на поясе, большие пальцы в сторону поясницы.	Выпад одной ногой вперед с 2-3 покачиваниями в выпаде, колено дальше уровня носка. Вернуться в и.п. То же другой ногой. Дыхание произвольное.	8-10
6	Стойка на одной ноге, другая сзади на носке, руки в стороны.	Мах прямой ногой, отведенной назад — вверх повыше, вдох. Вернуться в и.п., выдох. То же другой ногой.	8-10
7	Лежа на спине, руки вдоль туловища. Ноги прямые вместе.	Сед с одновременным подниманием ног на 45 градусов, потянуться пальцами рук к носкам, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
8	Лежа на спине, ноги, согнутые в коленях, максимально разведены, в опоре на полу, руки вдоль туловища.	Поднять таз, максимально прогибаясь в пояснице (“полумост”) с опорой на плечи, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
9	Лежа на животе, кисти к плечам, ноги прямые.	Поднять верхнюю часть туловища с одновременным подъемом прямых ног вверх, максимально отводя локти назад, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	8-10
10	Лежа на животе, руки в стороны прямые, ноги разведены в стороны.	Поднять верхнюю часть туловища с одновременным подъемом рук и ног вверх, вдох. Вернуться в и.п., выдох.	6-8
11	Сидя, руки в упоре сзади, ноги прямые вместе.	Вертикальные “ножницы”. Дыхание произвольное.	До 30 сек
12	Сидя, руки в упоре сзади, ноги прямые, широко расставлены.	Горизонтальные “ножницы”, ноги на весу. Дыхание произвольное.	До 30 сек
13	Упор лежа, руки у плеч, ноги прямые, широко расставлены.	Сгибать и выпрямлять руки (спина, таз, ноги — прямая линия). Дыхание произвольное.	8-10
14	Упор лежа, руки перед грудью, ладони соединены, пальцы навстречу друг другу, ноги прямые вместе.	Сгибать и выпрямлять руки (спина, таз, ноги — прямая линия). Дыхание произвольное.	8-10
15	Ходьба в передвижении, руки в произвольном положении.	Махи руками в стороны, вверх, вперед в произвольном порядке в спокойном темпе. Дыхание произвольное.	До 1 мин

Примечание: и.п. — исходное положение.

Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

Марцевич С. Ю.¹, Кутишенко Н. П.¹, Лукина Ю. В.¹, Толпыгина С. Н.¹, Иванова Л. П.², Дмитриева Н. А.¹, Концевая А. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России. Москва, Россия

В условиях текущей эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) лечение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности, с сердечно-сосудистой патологией, требует особо пристального внимания врачей. Главными задачами тактики ведения таких пациентов являются соблюдение больными мер по самоизоляции, препятствующих заражению, мотивирование пациентов на выполнение всех врачебных рекомендаций, в т.ч. по приему всех рекомендованных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний препаратов, а в случае развития инфекционного заболевания — в обязательной оценке назначаемой терапии на предмет взаимодействия с уже принимаемыми больным лекарственными препаратами. Тем не менее, тактика в отношении терапии COVID-19, в т.ч. у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, со временем может меняться, т.к. на сегодняшний день препаратов с доказанной эффективностью для лечения новой коронавирусной инфекции нет.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые

заболевания, фармакотерапия, межлекарственные взаимодействия, приверженность, самоконтроль.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/04-2020

Рецензия получена 28/04-2020

Принята к публикации 29/04-2020



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Иванова Л. П., Дмитриева Н. А., Концевая А. В., Драпкина О. М. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567

Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases

Martsevich S. Yu.¹, Kutishenko N. P.¹, Lukina Yu. V.¹, Tolpygina S. N.¹, Ivanova L. P.², Dmitrieva N. A.¹, Kontsevaya A. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; ²Russian Medical Academy of continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

In the current epidemic of a new coronavirus infection, COVID-19 treatment of patients with chronic non-communicable diseases (NCDS) and cardiovascular diseases (CVD), in particular, requires close attention of doctors. The main objectives of such patients' management tactics are to ensure that patients comply with self-isolation measures that prevent infection, motivate patients to follow all medical recommendations. Special attention should be paid to comply with recommended treatment of CVD. In the case of an infectious disease, it is necessary to assess the prescribed therapy for interaction with medications already taken by the patient. However, the tactics for COVID-19 therapy, including in patients with NCDS, may change over time, since there are currently no drugs

with proven effectiveness for the treatment of a new coronavirus infection.

Key words: new coronavirus infection, chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases, pharmacotherapy, drug interactions, treatment adherence, self-control.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Ivanova L. P. ORCID:

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ORCID: 0000-0002-7717-4362, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Иванова Л. П. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0001-8420-4462, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный специалист-терапевт Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

0000-0001-8420-4462, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 24/04-2020

Revision Received: 28/04-2020

Accepted: 29/04-2020

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Tolpygina S. N., Ivanova L. P., Dmitrieva N. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2567

АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) охватила в России ~50 тыс. человек, при этом >400 человек скончалось (данные на 20 апреля 2020г) [1]. Нисколько не умаляя медицинскую и социальную значимость заболевания COVID-19, следует помнить, что за это же время в стране от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло в десятки раз больше людей и что именно ССЗ остаются на сегодняшний день основной причиной смертности населения. По данным Российского статистического ежегодника, в стране в 2018г ежедневно от ССЗ умирали >2340 человек [2]. К сожалению, можно предположить, что пандемия COVID-19 еще больше увеличит показатели сердечно-сосудистой смертности.

Причин тому может быть несколько.

Во-первых, есть четкие данные, что смертность у больных ССЗ при заболевании COVID-19 существенно выше, чем у больных без ССЗ.

Во-вторых, даже у лиц без ССЗ при заболевании COVID-19 могут развиваться осложнения со стороны сердца, которые могут стать непосредственной причиной смерти.

В-третьих, многие лекарственные препараты, используемые для лечения и профилактики COVID-19, обладают побочными действиями в отношении сердечно-сосудистой системы, а также способны взаимодействовать между собой и с некоторыми кардиологическими препаратами, что проявляется целым рядом сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая тот факт, что многие больные COVID-19, протекающей в нетяжелой форме, в т.ч. имеющие сопутствующие ССЗ, лечатся в амбулаторных условиях, возникшие осложнения могут остаться незамеченными или не сразу распознанными практическими врачами.

В-четвертых, больные ССЗ, не заболевшие COVID-19, по целому ряду причин могут изменять обычно принимаемую ими терапию по поводу ССЗ или даже отменять. Так, появившиеся в средствах массовой информации и в некоторых научных изданиях непроверенные данные об опасности назначения таких препаратов, как ингибиторы ангиотен-

зинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина, привели к тому, что некоторые больные (а иногда и врачи) стали отменять их, что могло послужить причиной обострения основного заболевания.

Самолечение и самоконтроль

В период эпидемии многие пациенты с ССЗ поставлены перед необходимостью проведения “ответственного самолечения”, по смыслу принципиально отличающегося от обычного “самолечения”, воспринимающегося как врачами, так и населением, негативно [3]. Концепция ответственного самолечения, в принципе, заключается в формировании у населения установки на ответственное отношение к своему здоровью, здоровью детей и родственников, состоящего в соблюдении принципов здорового образа жизни и рационального питания, самостоятельном лечении легких и неопасных заболеваний и продолжении назначенной врачом терапии хронических заболеваний.

Пациенты с хроническими заболеваниями должны проводить постоянный самоконтроль своего состояния, показателей артериального давления (АД), частоты пульса, содержания глюкозы крови и кетонов в моче при сахарном диабете, пиковую скорость форсированного выдоха по пик-флуометру у пациентов с бронхиальной астмой и т.д. Эти мероприятия позволяют предотвратить декомпенсацию имеющихся хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), снизить необходимость госпитализаций.

При самолечении легких заболеваний необходимо учитывать, что при сохранении симптомов заболевания >3-7 сут. (в зависимости от их тяжести), при усилении симптомов, особенно при появлении и нарастании одышки, кашля, выраженной лихорадки, слабости, а также в случаях, когда применение 1-2 препаратов оказалось неэффективным; при развитии побочных эффектов лекарственной терапии; при возникновении симптомов серьезных психических расстройств — тревоги, депрессии, заторможенности или повышенной возбудимости, самолечение должно быть

немедленно прекращено, и пациент обязан обратиться к врачу [3].

Сердечно-сосудистые заболевания

В результате воздействующих при инфекционном процессе многочисленных патогенных факторов, обладающих провоспалительным, токсическим, прокоагулянтным и др. эффектами, возможна декомпенсация имеющихся ХНИЗ, в т.ч. наиболее распространенной в популяции сердечно-сосудистой патологии: артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и др. В таких ситуациях особо важен самостоятельный контроль пациентом своего состояния и ряда показателей (уровня АД, липидов, глюкозы крови, международного нормализованного отношения, веса, диуреза, частоты пульса и т.д.), чтобы своевременно выявить ухудшение контроля заболевания и вовремя скорректировать терапию (самостоятельно, если пациент получил рекомендации по этому поводу, или с помощью лечащего врача). Тем самым можно повысить эффективность лечения и избежать госпитализаций в связи с декомпенсацией ССЗ.

В то же время, следует помнить, что лечение больных хроническими ССЗ при диагностике COVID-19 вследствие высокого риска развития декомпенсации и осложнений, как ХНИЗ, так и COVID-19, рекомендуется проводить в условиях стационара.

В случае развития острого респираторного заболевания на этапе назначения его лечения пациентам с хроническими ССЗ врачам рекомендуется оценить сочетание уже принимаемых пациентом препаратов и назначаемой терапии на предмет нежелательных лекарственных комбинаций.

Несмотря на имеющуюся информацию о связи нового коронавируса SARS-CoV-2 (возбудителя COVID-19) с рецептором АПФ, количество которого возрастает при лечении ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в настоящее время, по мнению мировых кардиологических сообществ, считается нерациональной отмена ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2 при профилактике и лечении COVID-19 у пациентов с ССЗ. Это обусловлено значительно возрастающим риском сердечно-сосудистых осложнений при отмене этих препаратов [4].

По заключению экспертов, для лечения острой респираторной инфекции, вызванной COVID-19, в настоящее время рекомендованы следующие лекарственные препараты: хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин и комбинированный препарат лопинавир/ритонавир (“Калетра”) [5]. Для последнего выявлено наибольшее количество нежелательных взаимодействий с кардиологическими препаратами, применяемыми при хронических ССЗ.

Препараты лопинавира/ритонавира не совместимы с прямыми оральными антикоагулянтами апиксабаном и ривароксабаном; с препаратами клопидогрела и тикагрелора, амиодарона, алискирена, эпленона, ивабрадина, лерканидипина, ранолазина и силденафила. Допускается (с осторожностью и при тщательном мониторинге) использование лопинавира/ритонавира с варфарином, дабигатраном, пропafenоном, дипиридамолом, всеми бета-адреноблокаторами и антагонистами кальциевых каналов. Не выявлено неблагоприятных взаимодействий препаратов лопинавира/ритонавира с аспирином, прасугрелем, препаратами гепарина, в т.ч. низкомолекулярных гепаринов.

Препараты хлорохина и гидроксихлорохина входят в меньшее число запрещенных лекарственных комбинаций: из перечисленных выше кардиологических средств эти препараты несовместимы только с амиодароном. С осторожностью препараты хлорохина и гидроксихлорохина следует комбинировать с дабигатраном, никардипином, лацидипином, дигоксином [6].

Кроме того, следует помнить, что все рекомендованные для лечения COVID-19 препараты (хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир/ритонавир) вызывают удлинение интервала QT с возможной (у лопинавира/ритонавира) и доказанной (у всех остальных) способностью провоцировать развитие жизнеугрожающих аритмий по типу “пируэт” (Torsades de Pointes), что требует обязательного электрокардиографического (ЭКГ)-мониторирования длины QT при лечении этими препаратами [7]. Комбинация препаратов лопинавир/ритонавир может вызвать не только удлинение QT-интервала, но и нарушение атриовентрикулярной проводимости, особенно у тех больных, у которых имеются исходные отклонения от нормы интервалов PR и QT. Особенно высок риск развития аритмий по типу “пируэт” при применении хлорохина и гидроксихлорохина, а также антибиотика азитромицина, нередко назначаемого больным с подозрением на COVID-19. Для азитромицина в регистре Food&Drug Administration зарегистрирован 251 случай остановки сердца [8]. Наиболее опасной представляется комбинация гидроксихлорохина и азитромицина, апробированная в открытом нерандомизированном исследовании и используемая в настоящее время некоторыми врачами в амбулаторных условиях при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и подозрении на COVID-19 [9]. Из современных противовирусных препаратов лишь рибавирин не обладает значимым влиянием на продолжительность QT-интервала, хотя имеются данные и о его неблагоприятном влиянии на частоту сердечных сокращений (брадии и тахикардии), уровень АД (гипер- и гипотония) и др. [10].

Таблица 1

Механизм действия, возможные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и межлекарственные взаимодействия препаратов, применяемых при профилактике и лечении ОРВИ, гриппа, COVID-19 (основано на материалах [5, 10])

Препарат	Механизм действия	Взаимодействие с сердечно-сосудистыми препаратами	Возможные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы	Противопоказания и ограничения к применению со стороны сердечно-сосудистой системы
Рибавирин	Подавление синтеза вирусной РНК/ДНК и вирус-специфических белков	Антикоагулянты	Снижение или повышение АД, бради- или тахикардия, сердцебиение, остановка сердца	Хроническая сердечная недостаточность IIб-III стадии, инфаркт миокарда
Лопинавир/Ритонавир	Лопинавир — ингибитор протеазы; Ритонавир — ингибитор метаболизма CYP3A, увеличивает эффект лопинавира	Антиагреганты, Антикоагулянты, Статины, Антиаритмические средства	Нарушение проводимости: удлинение QTc, высокая степень AV блокады, желудочковая тахикардия по типу Torsade de Pointes, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, углеводного обмена, тромбозы	Одновременное применение лекарственных средств, клиренс которых значительно зависит от метаболизма посредством изофермента CYP3A (в т. ч. симвастатин, аторвастатин)
Ремдесивир	Ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы	На стадии изучения	На стадии изучения	На стадии изучения
Гидроксихлорохин/хлорохин/мефлохин	Уплотняет лизосомальные мембраны, изменяет эндосомный pH, необходимый для слияния вируса/клетки, подавляет стимуляцию неспецифического воспалительного ответа	Антиаритмические средства	Прямое токсическое действие на миокард, кардиомиопатия, нарушение проводимости: удлинение QTc, высокая степень AV блокады, желудочковая тахикардия по типу Torsade de Pointes	При заболеваниях сердечно-сосудистой системы требуется строгий контроль безопасности
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Иммуномодулирующий эффект	Препараты, клиренс которых зависит от системы цитохрома P450	Прямое токсическое действие на миокард, артериальная гипертензия, сердцебиение, тахикардия, периферические отеки, вазодилатация	Требуется соблюдать строгую осторожность у больных с сердечной недостаточностью III-IV ФК (по NYHA) и у больных с кардиомиопатией
Рекомбинантный интерферон альфа	Местное иммуномодулирующее, противовоспалительное и противовирусное действие	Нарушает метаболизм пропранолола, варфарина (повышение концентрации варфарина и увеличение антикоагулянтного эффекта)		Тяжелые заболевания сердца (в т. ч. в анамнезе), острый инфаркт миокарда

Примечание: QTc — скорректированный (относительно ЧСС) интервал QT на ЭКГ, NYHA — New-York Heart Association, AV — атриовентрикулярная, РНК — рибонуклеиновая кислота, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ФК — функциональный класс.

В этой связи практическому врачу, принявшему решение о назначении указанных выше препаратов в амбулаторных условиях, больным с любыми ССЗ необходимо обязательно зарегистрировать электрокардиограмму (ЭКГ) до начала лечения. Далее рекомендуется повторять съемку ЭКГ через 5-7 сут., в случаях, если интервал QT превысит 500 мс, следует немедленно прекратить лечение. Рекомендуется также до начала лечения определить уровень калия в крови и убедиться, что он >4 мг-экв/л. Необходимо помнить также, что некоторые сердечно-сосудистые препараты (в первую очередь антиаритмики класса III) способны удлинять QT-интервал, поэтому их сочетание с указанными выше противовирусными препаратами представляется нежелательным [11].

Основные побочные действия антивирусных препаратов со стороны сердечно-сосудистой системы, по данным официально утвержденных инструкций, представлены в таблице 1.

Основные клинически значимые взаимодействия антивирусных препаратов и основных сердечно-сосудистых препаратов отражены в “Руководстве по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19” [12].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) часто сочетается и способствует развитию и прогрессированию ССЗ и их осложнений. Поэтому обычна ситуация, когда такие

пациенты тоже получают сердечно-сосудистые препараты. Тем не менее, при лечении больных СД имеется ряд особенностей, связанных с этим заболеванием.

Самоизоляция или карантин в период эпидемии требуют особого внимания к самоконтролю СД. Обязательно соблюдение правил и рекомендаций по питанию, сахароснижающей терапии и контролю уровня глюкозы в крови. В условиях вынужденных ограничений физической нагрузки, обычная зарядка дважды в день и гимнастика позволят поддержать приемлемый уровень физической активности. Рацион питания должен быть разнообразным, низкокалорийным, содержать достаточное количество белка и овощей. Желательно не употреблять простые углеводы, за исключением случаев гипогликемии, пить больше жидкости. Следует строго соблюдать предшествующие рекомендации лечащего врача по введению инсулина и приему пероральных сахароснижающих препаратов.

Особенно важно постоянно мониторировать уровень глюкозы в крови. Ее необходимо измерять как можно чаще: не менее 4 раз в день пациентам, получающим инсулин, и не менее 2 раз в день всем остальным. Также обязательно ежедневно записывать показания глюкометра и вести дневник самоконтроля. Это будет важно, если потребуются консультация врача.

Ухудшение общего состояния и лихорадка могут привести к значительному повышению уровня глюкозы в крови. Пациентам с СД нужно позаботиться о запасе инсулина и сахароснижающих таблеток, тест-полосок для глюкометра и определения кетоновых тел в моче (кому это необходимо).

Пациентам с СД в условиях карантина может потребоваться коррекция сахароснижающей терапии. Большинство больных с СД 1 типа владеют методами самоконтроля заболевания, могут самостоятельно менять дозу инсулина и вводить его дополнительно. При развитии респираторного вирусного заболевания с повышением температуры тела возможно увеличение дозы инсулина на 10-20%. Если уровень глюкозы в крови вышел из-под контроля, следует неотложно связаться с лечащим врачом, обратиться в поликлинику или воспользоваться услугами скорой медицинской помощи.

Особого внимания требуют пациенты с СД старшего возраста. Они, как правило, имеют сопутствующие заболевания, в т.ч. ССЗ и болезни почек, лечение которых не должно прерываться и требует дополнительного контроля.

При первых симптомах простуды и воспаления, возможно, потребуется коррекция лечения сахароснижающими препаратами. В состоянии гипоксии возрастает риск лактацидоза у пациентов, получающих метформин, и может потребоваться замена его другим антигипергликемическим сред-

ством. С учетом проявлений коронавирусной инфекции (тошнота, рвота, диарея, обезвоживание), возможна замена препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Вопрос об изменении лечения может решить только врач-специалист.

Следует понимать, что развитие респираторной инфекции COVID-19 у пациента с СД сопровождается высокими рисками неблагоприятного течения и развития осложнений как вирусного, так и эндокринного заболеваний. Поэтому всем пациентам с СД в такой ситуации показана госпитализация. У тяжелых пациентов коррекцию метаболических нарушений проводят инсулином. Сахароснижающие таблетированные препараты применяются с осторожностью. Имеющаяся практика лечения COVID-19 [5] предполагает использование лекарственных средств, которые могут особым образом взаимодействовать с сахароснижающими агентами. Сегодня уже имеются некоторые данные о потенциальном взаимодействии комбинированного противовирусного препарата лопинавир/ритонавир ("Калетра"), препаратов хлорохина и гидроксихлорохина с антидиабетическими лекарственными средствами. Считают, что может потребоваться дополнительное мониторирование эффектов при использовании канаглифлозина (с заменой препарата при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин или клиренса креатинина <60 мл/мин), глибенкламида, гликлазида, глимепирида, репаглинида, саксаглиптина. Не ожидается клинически значимого взаимодействия наиболее часто применяемых сахароснижающих средств и инсулина с препаратами хлорохина и гидроксихлорохина [6]. В каждом случае решение о терапии принимается с учетом общего состояния пациента.

Приверженность к терапии

В период эпидемий (а также и вне их) чрезвычайно важны мероприятия по поддержанию на удовлетворительном уровне приверженности пациентов к лечению, т.к. временный перерыв или полный отказ от терапии ССЗ сами по себе могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний у таких больных. Доказано, что неудовлетворительная приверженность к терапии ХНИЗ, в т.ч. ССЗ, ведет к снижению эффективности и повышению стоимости лечения, прогрессированию болезней, развитию осложнений, увеличению количества и пролонгированию госпитализаций, снижению качества жизни и ухудшению прогноза жизни у таких пациентов [13, 14].

Учитывая возникающие в период эпидемий, карантина и мероприятий по самоизоляции сложности посещения медицинских учреждений, необходимо, по возможности, обеспечить дистанцион-

ную связь пациентов с лечащими врачами для решения вопросов о терапии ССЗ и ее необходимой коррекции. При контакте с пациентом врачу в ходе прямого опроса обязательно следует задать вопрос о приеме рекомендованных пациенту препаратов для лечения ССЗ (необходимо помнить, что к лечению разными препаратами у больных может быть разная приверженность), регулярности этого приема, непреднамеренных и преднамеренных самостоятельных изменений, перерывов или отмены терапии. Лечащим врачам следует мотивировать пациентов на продолжение приема рекомендованной терапии, соблюдение всех врачебных рекомендаций в отношении приема лекарственных препаратов, пояснив опасность возникновения серьезных осложнений ССЗ при самостоятельных изменениях дозы, кратности приема препаратов, перерывах или отмене лечения.

В то же время, врачам следует строго контролировать всю рекомендуемую пациенту лекарственную терапию, в т.ч. назначенную другими специалистами. Необходимо помнить, что немотивированная замена лекарственных препаратов нередко ведет к снижению приверженности пациентов к лечению [15]. Поэтому при стабильном состоянии пациента, компенсированном течении заболевания следует избегать ненужных в таких случаях корректировок фармакотерапии. Изменение терапии в соответствии с непроверенной информацией по эффективности и безопасности ряда лекарственных препаратов в случае стабильного течения ССЗ у пациентов может привести к непредсказуемым последствиям, что демонстрирует ситуация с ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, отмена которых у больных COVID-19 считается нецелесообразной, т.к. может привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений [4].

При ухудшении состояния пациенту следует связаться с лечащим врачом, либо обратиться за скорой медицинской помощью. При возникновении симптомов инфекционного заболевания (повышение температуры, кашель, катаральные симптомы и др.) во время эпидемии COVID-19 больному ССЗ необходимо вызвать бригаду скорой медицинской помощи. Учитывая, что все пациенты с ССЗ входят

в группу риска тяжелого течения COVID-19, им показано лечение в условиях стационара с отделением интенсивной терапии.

На случай развития острого респираторного заболевания и экстренной госпитализации пациентам рекомендуется иметь при себе список всех принимаемых препаратов с указанием наименования, дозы и кратности приема каждого лекарственного средства, а также запас лекарственных препаратов, которые следует взять с собой в стационар. Наличие такого перечня всех принимаемых препаратов может быть полезным и при амбулаторном наблюдении пациента. Это поможет лечащему врачу (в т.ч. при дистанционном консультировании) скорректировать профилактические или лечебные назначения больному ССЗ в период эпидемии COVID-19, избежать или существенно снизить риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

Список основных возможных комбинаций лекарственных препаратов при лечении COVID-19 с указанием рациональности и потенциальных рисков нежелательных взаимодействий приведен на сайте www.covid19-druginteractions.org

Заключение

Лечение пациентов с ХНИЗ и сердечно-сосудистой патологией, в частности, требует пристального внимания врачей, особенно в период эпидемий инфекционных болезней. Главными задачами тактики ведения таких пациентов являются соблюдение больными мер по самоизоляции, препятствующих заражению, мотивирование пациентов на выполнение всех врачебных рекомендаций, в т.ч. по приему всех рекомендованных для лечения ССЗ препаратов, а в случае развития инфекционного заболевания — в обязательной оценке назначаемой терапии на предмет взаимодействия с уже принимаемыми больным лекарственными препаратами. Следует подчеркнуть, что в настоящее время препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19 нет, поэтому тактика в отношении терапии этого заболевания со временем может меняться.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. The provisional guidelines. Version 5 from 02.04.2020 of the Ministry of Health of the Russian Federation. 112 p. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации. Версия 5 от 02.04.2020г. Минздрав России. 112 с. Available at https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf.
2. Russian statistical yearbook. Moscow: Rosstat; 2019. 708 p. (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2019: Стат.сб./Росстат. P76 М., 2019. 708 с. ISBN 978-5-89476-473-3. Available at https://www.gks.ru/storage/mediabank/Ejgodnik_2019.pdf.
3. Tolpygina SN, Martsevich SYu, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Responsible self-care — the fundamental principles and place in the modern Russian healthcare system. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(1):101-10. (In Russ.)

- Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Концевая А. А., Драпкина О. М. Ответственное самолечение — основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):101-10. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110.
4. Kuster GM, Pfister O, Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J. 2020. pii: ehaa235. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235. [Epub ahead of print].
5. Drug therapy of acute respiratory viral infections (ARVI) in out-patient practice during the COVID-19 epidemic. Methodical recommendation. Version 2 from 16.04.2020. 18 p. (In Russ.) Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Методические рекомендации. Версия 2 от 16.04.2020 г. 18 с. Available at https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf.
6. Evaluating the interaction risk of experimental COVID-19 therapies. Available at <https://www.covid19-druginteractions.org/>
7. Combined QT drugs lists (All TdP risk categories). Available at https://www.crediblemeds.org/index.php/tools/pdfdownload?f=cql_en.
8. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating, circumventing the QTc prolonging, and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024. [Epub ahead of print].
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print].
10. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;pii:S0735-1097(20)34637-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. [Epub ahead of print].
11. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. Heart Rhythm. 2020. pii: S1547-5271(20)30347-7. doi:10.1016/j.hrthm.2020.04.016. [Epub ahead of print].
12. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
13. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003. 211 p. Available at https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
14. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
15. Martsevich SYu, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-72.

Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19

Драпкина О.М.¹, Самородская И.В.¹, Сивцева М.Г.², Какорина Е.П.³, Брико Н.И.³, Черкасов С.Н.⁴, Цинзерлинг В.А.⁵, Мальков П.Г.⁶

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ГК “МедИнвестГрупп”. Москва; ³ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России. (Сеченовский Университет). Москва; ⁴ФГБНУ “Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко”. Москва; ⁵ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург; ⁶ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”. Москва, Россия

В период эпидемий стандартные методики формирования статистических показателей не позволяют определить готовность системы общественного здравоохранения к принятию неотложных мер по противодействию росту заболеваемости, распространению болезни и смертности населения. От точности статистических данных, возможности построения адекватных прогностических моделей зависит качество принимаемых медицинских, социально-экономических и управленческих решений на всех уровнях. Однако до сих пор в мире существуют проблемы с определением случаев COVID-19 и диагностической точностью применяемых методов. Предстоит сложная аналитическая работа для того, чтобы понять влияние COVID-19 на состояние здоровья и уровень летальности/смертности непосредственно от COVID-19 и проблемами, связанными с задержкой или невозможностью получения необходимой помощи при других заболеваниях, а также другими причинами.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, летальность, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/05-2020

Рецензия получена 27/05-2020

Принята к публикации 01/06-2020



Для цитирования: Драпкина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г., Какорина Е.П., Брико Н.И., Черкасов С.Н., Цинзерлинг В.А., Мальков П.Г. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585

COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate

Drapkina O. M.¹, Samorodskaya I. V.¹, Sivtseva M. G.², Kakorina E. P.³, Briko N. I.³, Cherkasov S. N.⁴, Zinserling V. A.⁵, Malkov P. G.⁶

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²MedInvestGroup. Moscow; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ⁴N. A. Semashko National Research Institute of Public Health. Moscow; ⁵Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; ⁶Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

During epidemics, the usual statistical approaches will not allow determining the readiness of the public health system to take urgent measures to counteract the increase in morbidity, spread and mortality of the population. The quality of the medical, socio-economic and managerial decisions at all levels will depend on the accuracy of statistical data and the possibility of creating adequate prognostic models. However, there are still problems with the identification of COVID-19 cases and the diagnostic accuracy of the methods used. Complex analytical efforts require in order to determine the COVID-19 impact on the health status and case fatality rate/mortality rate.

Key words: morbidity, mortality, case fatality rate, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Samorodskaya I. V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Sivtseva M. G. ORCID: no, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Briko N. I. ORCID: 0000-0002-6446-2744, Cherkasov S. N. ORCID: 0000-0003-1664-6802, Zinserling V. A. ORCID: 0000-0001-7361-1927, Malkov P. G. ORCID: 0000-0001-5074-3513.

*Corresponding author:
samor2000@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

Тел.: + 7 (985) 224-60-50

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-9320-1503, Сивцева М. Г. — руководитель отдела методологии и экспертизы ГК, ORCID: нет, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, заместитель директора Института лидерства и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Брико Н. И. — акад. РАН, д.м.н., профессор, директор института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-6446-2744, Черкасов С. Н. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0003-1664-6802, Цинзерлинг В. А. — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом патоморфологии, ORCID: 0000-0001-7361-1927, Мальков П. Г. — д.м.н., зав. отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0001-5074-3513].

Received: 19/05-2020

Revision Received: 27/05-2020

Accepted: 01/06-2020

COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2585. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2585

For citation: Drapkina O. M., Samorodskaya I. V., Sivtseva M. G., Kakorina E. P., Briko N. I., Cherkasov S. N., Zinserling V. A., Malkov P. G.

COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция), ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ППС — первоначальная причина смерти, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 18 мая 2020г число заболевших COVID-19 составило >4,8 млн, умерших — 316,5 тыс. чел. Максимальное число заболевших зарегистрировано в США (>1,5 млн) и в Российской Федерации (290678 на 18 мая 2020г), а умерших — в США (91 тыс.), Италии (31,9 тыс.), Испании (27,7 тыс.), Франции (28,1 тыс.), Великобритании (34,6 тыс.), Бразилии (16,1 тыс.) [1]. Заболевание COVID-19 описано в декабре 2019г, тогда же стали регистрироваться первые смерти. Однако только в конце марта 2020г ВОЗ представила рекомендации по определению случая болезни и кодированию. В то же время ВОЗ уже сообщала о сотнях тысяч заболевших и десятках тысяч смертей. Несмотря на отсутствие критериев с самого начала активно обсуждался вопрос причины значительных различий в числе заболевших и умерших в разных странах. Среди основных гипотез — подходы к организации процессов тестирования среди населения, диагностическая точность используемых тестов, различия в демографической структуре населения, скорость и качество изоляционно-карантинных мероприятий, приверженность населения к их выполнению, ресурсные возможности системы здравоохранения, возможность мутации вируса [2-6]. Так, в Италии тем, кому не проводилось тестирование на COVID-19 при жизни, в случае подозрения, что умерший мог быть заражен вирусом, тест выполнялся после смерти [4].

Цель настоящей статьи — описать мировой опыт и представить позицию по вопросам методики оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности, обусловленной COVID-19.

Заболеваемость и распространенность

Для корректной оценки ситуации с заболеваемостью важно использовать стандартизованные подходы. Следует обратить внимание на 3 момента.

1. Понятия “распространенность” и “заболеваемость” имеют разное толкование в России и других странах. В России используются такие понятия, как:

— общая заболеваемость (болезненность) — совокупность всех случаев заболеваний: как впервые выявленных в текущем году, так и диагностированных в предыдущие годы, по поводу которых

больные обращались за медицинской помощью в этом году;

— первичная заболеваемость (впервые выявленная или собственно заболеваемость) — совокупность новых случаев заболеваний, выявленных в текущем году. К ним относятся все случаи острых (независимо от кратности их возникновения в течение этого календарного года) и хронических заболеваний, диагностированных впервые в жизни.

Эти термины не идентичны терминам “распространенность” и “заболеваемость”, используемым за рубежом. Основная причина — разные подходы к оценке.

Распространенность (prevalence) определяется как доля пациентов, имеющих изучаемое заболевание (осложнение, симптом) в данный момент времени (или период времени, например, в течение 1 года или в течение 3 мес.). Теоретически распространенность рассчитывается при наличии информации об изучаемом явлении среди всего населения. Однако в медицине такой информации, как правило, нет.

Заболеваемость (incidence) определяется как частота новых случаев заболеваний, которые возникают в популяции в течение заданного периода, и отражает темп прироста выявленных случаев заболевания за определенный период времени. Поэтому, когда речь идет о показателях заболеваемости, необходимо число новых случаев болезни (т.е. только тех случаев болезни, которых не было на момент начала исследования) за определенный период разделить на численность населения страны/региона (или выбранной популяции).

В период текущей пандемии вместо показателя “распространенность” стали применять суррогатный показатель — число выявленных случаев болезни всего с момента учета до текущего дня учета, а вместо показателя “заболеваемость” — число выявленных случаев болезни за день.

Критерии определения понятия “случай COVID-19” с момента выявления в Китае нового типа вируса менялись несколько раз [6-10]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ от 24 марта 2020г [9], следует использовать следующий подход для определения случаев COVID-19:

— подтвержденный случай — пациент с лабораторно подтвержденным COVID-19, независимо

Таблица 1

Клиническое кодирование COVID-19 по МКБ-10 (адаптировано по [9])

Подтвержденные случаи COVID-19		
Нет симптомов	Наличие симптомов	Код МКБ-10
Только положительный результат теста в отсутствие симптомов	—	U07.1
Положительный результат теста	COVID-19 задокументирован как причина смерти.	U07.1*
Положительный результат теста	Используйте дополнительный код(ы) респираторного заболевания (например, вирусная пневмония J12.8 при наличии симптомов пневмонии, или при наличии одышки без пневмонии код R06.0, при наличии кашля без пневмонии R05).	U07.1 + дополнительные коды при наличии симптомов*
Подозрение на COVID-19/вероятные случаи		
Пациент с острым респираторным заболеванием	Пациент, имевший контакт или находящийся на карантине.	Код МКБ-10
Нет другой этиологии; в анамнезе путешествие (прибытие из возможного очага)	+	U07.2 Z20.8 + коды для симптомов*
Контакт с подтвержденным или вероятным случаем	+	U07.2; Z20.8 + коды для симптомов*
Нет другой этиологии: требуется госпитализация		U07.2 + коды для симптомов*
COVID-19 документирован без дальнейшей информации (ретестирование)		U07.2 + коды для любых симптомов*
Исключение COVID-19		
Клинический сценарий		Код МКБ-10
Пациент с острым респираторным заболеванием; тестирование отрицательно (COVID-19 исключен)		Код соответствующей инфекции/диагноза + Z03.8, наблюдение в случае подозрения на другие заболевание/состояние.
Самостоятельное обращение за медицинской помощью: после оценки состояния нет оснований для подозрения на заболевание, и дальнейшее исследование считается ненужным		Код Z71.1 Лицо с жалобами на состояние и опасениями, что ему не поставлен диагноз.

Примечание: * — используйте коды вмешательства/процедуры, если они применялись (искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация и др.), для того, чтобы идентифицировать поступления в отделение интенсивной терапии; используйте дополнительные коды изоляции (Z29.0) или лабораторного исследования (Z01.7), если это требуется в конкретном случае. В случаях, когда на основании клинического суждения врач назначает тестирование на COVID-19 при отсутствии соответствия понятию случаев COVID-19 или при неполном соответствии понятию случаев COVID-19, следует применять код Z11.5 “Специальное скрининговое обследование с целью выявления других вирусных болезней”.

от наличия/отсутствия клинических признаков и симптомов;

— подозреваемый случай:

а) пациент с острым респираторным заболеванием (лихорадка или, по меньшей мере, один признак респираторного заболевания, например, кашель или одышка) без какой-либо другой этиологии, которая полностью объясняет клиническую картину, но при наличии анамнеза поездок или проживания в стране, районе или территории с локальной передачей COVID-19 в течение 14 сут. до появления симптомов;

б) пациент с любым острым респираторным заболеванием, который был в контакте с подтвержденным или вероятным случаем заболевания COVID-19 в течение 14 сут. до появления симптомов;

в) пациент с тяжелой острой респираторной инфекцией (лихорадка или, по меньшей мере, один

признак респираторного заболевания, например, кашель или одышка), при которой требуется госпитализация, но в отсутствие другой этиологии, которая полностью объясняет клиническую картину.

— вероятный случай — это предполагаемый случай COVID-19, если лабораторные исследования не дали окончательных результатов.

2. Кодирование случая болезни — с учетом текущей неопределенности, неполной возможности однозначного определения случая болезни рекомендациями ВОЗ от 25 марта 2020г [9] предусмотрено применение клинического кодирования COVID-19 по Международной классификации болезней-10 (МКБ-10) (таблица 1).

На сегодня существующее определение ВОЗ для COVID-19 не позволяет однозначно устанавливать диагноз COVID-19. Учет случаев болезни в статистике на основании лабораторных тестов сомни-

телен, поскольку до сих пор ВОЗ не объявила, какой метод можно считать “золотым стандартом”, а в литературе постоянно публикуются данные о ложноположительных и ложноотрицательных результатах тестов на COVID-19. При значительном увеличении числа лиц, которым показано проведение тестирования, система здравоохранения неизбежно сталкивается с проблемами ресурсного обеспечения. Неспецифичность и гетерогенность симптомов при COVID-19 затрудняют диагностику и дифференциальную диагностику. Таким образом, на сегодня в мире нет единых подходов к учету заболеваемости и распространенности COVID-19.

Летальность и смертность

Существуют понятия “летальность” (case fatality rate, %) и “смертность” (mortality, в расчете на 100 тыс. населения). Это разные показатели и рассчитываются они по-разному. Нередко, в т.ч. в научных публикациях, встречается некорректное использование понятия “смертность”. Особенно это важно на фоне текущей пандемии. Так, Szychalski P, et al. [11] указывают на некорректность применения термина “смертность от COVID-19” в статье Baud D, et al. [2], призывая к точности не только в расчетах, но и семантике.

Смертность является общим популяционным показателем и представляет собой отношение числа умерших (обычно за год) к среднегодовой численности населения страны (региона, города), умноженное на 100 тыс. (число умерших на 100 тыс. населения).

Летальность — это доля умерших от определенного заболевания по отношению к общему числу заболевших этим заболеванием, зарегистрированных в течение определенного периода времени, выражаемая в процентах. Понятие “летальность” используется при вспышках острых инфекций, при проведении операций (в этом случае летальность рассчитывается как доля умерших к числу оперированных, а не к числу всех имеющих определенное заболевание), в отчетах о деятельности медицинских учреждений (летальность как от заболеваний, так и операционная летальность).

Во время вспышки острых инфекций показатель летальности считается окончательным только тогда, когда все пациенты либо выздоровели, либо умерли. Настоящая эпидемия COVID-19 в разных странах находится на разных стадиях развития, и доступные показатели летальности оказываются несравнимыми.

Показатель летальности в значительной степени зависит от используемого подхода при его расчете [10–14].

Основные проблемы при расчете показателя летальности во время эпидемии:

1) определение знаменателя: какое число помещать в знаменатель — число инфицированных или

больных? При многих вирусных инфекциях, вызванных в т.ч. безусловными патогенами, возможна персистенция возбудителя или легкое малосимптомное течение заболевания, что отмечается и в условиях текущей пандемии. Этот феномен нуждается в специальном изучении.

Таким образом, знаменатель (число инфицированных) во многом будет зависеть от того:

— как организованы выявление и учет случая инфицирования/болезни. При отсутствии широкого применения тестирования и контроля контактов знаменатель будет ниже, а показатель летальности, соответственно, выше. Например, во Франции на определенном этапе врачи столкнулись с проблемой учета случаев болезни, связанной с недостатком систем тестирования, соответственно, общее число инфицированных оказалось значительно меньше [12];

— какие критерии определения случая будут применяться. В части стран знаменатель не включал бессимптомные случаи COVID-19 (которые могли быть выявлены при условии скринингового тестирования), случаи с легкими симптомами или случаи неправильной диагностики. Соответственно, постоянно “плавающей” была и величина знаменателя (число инфицированных/больных COVID-19). Важно отметить, что во всем мире очень велико число случаев, по разным причинам не подвергавшихся типированию на COVID-19 — они идут под видом других респираторных инфекций и других внебольничных пневмоний. Так, в Италии учет заболевших проводился только по тяжелым госпитальным случаям [6], т.е. частота летальных исходов оценивалась только среди пациентов с тяжелыми формами болезни (знаменатель был резко уменьшен);

2) определение числителя (количество подтвержденных случаев летальных исходов). Проблема в том, что за рубежом в большинстве случаев вскрытия не проводятся, кроме того, не всегда имеется возможность надежно верифицировать наличие COVID-19 и определить его роль в танатогенезе. Причин несколько:

а) отсутствие указаний на COVID-19 в медицинской документации пациента (отсутствие прижизненной верификации);

б) отсутствие нормативно установленного правила направлять на типирование секционный материал от всех случаев летальных исходов при необычно тяжело протекавших респираторных вирусных болезнях и внебольничных пневмониях. Хотя в России в настоящее время такие рекомендации даются, но они далеко не всегда реализуются;

в) отсутствие общепринятых морфологических критериев, позволяющих диагностировать коронавирусную инфекцию.

Таким образом, числитель в этой формуле также представляет собой более или менее занижен-

ную цифру. Именно эта проблема обсуждалась при сопоставлении числа умерших в Германии и Италии [5] (о роли патологоанатомических исследований см. ниже);

3) выбор периода времени, за который рассчитывается показатель летальности.

В своих комментариях к статье Baud D, et al. [2] Lipsitch M [15] отметил, что после вспышки SARS и MERS специалисты потратили очень много времени на поиск путей преодоления ошибок в расчетах и поиск идеального метода оперативной оценки летальности во время эпидемии.

Таким образом, для того чтобы можно было корректно сопоставлять данные между странами и регионами, подходы к сбору и оценке данных должны быть максимально стандартизированы.

Факторы, влияющие на показатели летальности

Несмотря на все погрешности сбора данных очевидно, что текущая ситуация с летальностью в значительной степени обусловлена “агрессивностью” самого вируса, вызывающего COVID-19, отсутствием приобретенного популяционного иммунитета в результате перенесенной болезни, отсутствием вакцины и методов лечения с доказанной эффективностью (следует отметить, что их для лечения COVID-19 до сих пор нет, все методы лечения применяются на основе гипотетических предположений об их эффективности и находятся на стадии клинических испытаний).

Кроме того, на величину показателей летальности оказывает влияние ряд других факторов, роль которых можно будет оценить при условии использования стандартизованных протоколов сбора информации.

Факторы, влияющие на показатели летальности:

- тяжесть течения болезни в целом и соотношение тяжелых и легких случаев болезни в популяции;

- точность ранней диагностики COVID-19, в т.ч. дифференциальной диагностики с другими респираторными заболеваниями;

- неотработанные алгоритмы разделения потоков больных на ранних этапах эпидемии (в результате повышается риск распространения инфекции и увеличения нагрузки на имеющиеся ресурсы системы здравоохранения);

- сроки поступления больных в стационар в состоянии средней тяжести и тяжелых, длительность пребывания больных в таком состоянии. В том случае, если сроки и длительность пребывания пациента в стационаре превышают возможности текущих ресурсов здравоохранения, как во время экспоненциального роста заболеваемости в Китае, Италии и ряде других стран, летальность увеличивается;

- скорость и качество организации противоэпидемических мероприятий;

- состояние системы здравоохранения в период, предшествующий эпидемии (ресурсное обеспечение системы в целом, географические и социальные различия показателей доступности и качества медицинской помощи);

- качество организации (управления) службами системы здравоохранения в условиях эпидемии;

- возможности государств быстро перестроиться под нужды населения при масштабных вызовах, сравнимых с положением “военного времени”, в условиях неопределенности прогнозов. Для всех стран оказалось достаточно проблематичным организовать:

- а) оперативный мониторинг ситуации на основе стандартизованных протоколов;

- б) быстрое реагирование системы здравоохранения для обеспечения средствами индивидуальной защиты разной степени медицинских работников и населения в целом, койками, аппаратами для искусственной вентиляции легких и другими ресурсами для оказания в первую очередь помощи пациентам, находящимся в критическом состоянии;

- в) перестроить работу других служб, обеспечивающих собственно медицинскую деятельность;

- социально-ответственное поведение каждого человека в отдельности — система солидарной ответственности.

Факторы, влияющие на риск смерти больного человека

На риск смерти отдельного конкретного пациента от любого острого заболевания, в т.ч. от COVID-19, влияют тяжесть самого заболевания, наличие и тяжесть сопутствующей (коморбидной/конкурирующей) патологии, доступность, своевременность и качество оказания медицинской помощи (квалификация и опыт персонала, наличие ресурсов — медицинского оборудования, медикаментов, расходных материалов и т.д.), организация ухода, социально-финансовые возможности пациента для получения “оптимальной помощи”. Согласно результатам наблюдательных исследований, при заражении COVID-19 повышен риск тяжелого течения и смерти пациентов старше 60 лет, с ранее приобретенными заболеваниями (такими, как сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы, онкологическими заболеваниями), которые имеют отклонения в ряде лабораторных показателей [16-18]. В то же время, согласно отдельным публикациям, в Китае ~40%, а во Франции — 1/3 госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов не имели факторов риска, а некоторые были моложе 40 лет. Результаты исследования Dong Y, et al. [19]

показали, что у детей до 1 года частота серьезных осложнений выше, чем у детей старшего возраста (11% у детей до 1 года, 4% в возрасте от 11 до 15 лет). Высказываются гипотезы о развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета [18] и наличии неизвестного пока генетического фактора риска тяжелого течения болезни. Кроме того, сегодня отсутствует достоверная информация о роли бактериальной инфекции, которая может быть и нозокомиальной природы, в т.ч. на фоне интубации, а также о частоте и патогенетической роли других вирусных возбудителей респираторных инфекций.

Факторы, влияющие на показатели смертности населения

Показатели смертности населения предстоит оценить по итогам года на основании данных о первоначальной причине смерти (ППС), указанной в медицинском свидетельстве о смерти (МСС). Как следует из вышеизложенного, у значительной части умерших имелись другие хронические неинфекционные заболевания. На фоне нескольких заболеваний всегда сложно определить ППС несмотря на то, что в томе 2 МКБ-10 описаны правила заполнения МСС и кодирования ППС. Разная организация процессов кодирования причин смерти на основании записей в МСС приводит к несопоставимым показателям смертности от отдельных причин в разных странах [20].

Вспышка COVID-19 объявлена ВОЗ 11 марта 2020г чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение. Консультативный комитет по классификации и статистике Сети семейства международных классификаций ВОЗ (CSFIC) на экстренном совещании 31 января 2020г установил новый код для заболевания “2019-nCoV acute respiratory disease”, отметив, что название “2019-nCoV” является временным и, вероятно, изменится; 11 февраля 2020г ВОЗ объявила официальное название болезни: COVID-19, а вируса — SARS-CoV-2 [21].

ВОЗ 25 марта 2020г опубликовала расширение кодов для регистрации случаев смертей, связанных с COVID-19, а 16 апреля 2020г появились рекомендации по заполнению МСС, выбору ППС и кодированию [22].

Согласно правилам ВОЗ:

— экстренный код U07.1 присваивается в случае заболевания COVID-19, подтвержденного лабораторными исследованиями;

— экстренный код U07.2 присваивается в случае установления диагноза COVID-19 по клиническим или эпидемиологическим данным, если лабораторное подтверждение не является окончательным или отсутствует.

В рекомендациях ВОЗ (только в апреле!) уведомила страны, что для обозначения COVID-19

не следует использовать коды B97.2 “Коронавирусное заболевание, классифицированное в других главах” и B34.2 “Коронавирусная инфекция, неуточненная”.

В рекомендациях (март 2020г) ВОЗ отмечает, что COVID-19 указывается в свидетельстве о смерти как любая другая причина смерти и правила для выбора ППС такие же как, например, при гриппе. Респираторная инфекция может перейти в пневмонию, на фоне которой могут развиваться дыхательная недостаточность и другие последствия. Никаких специальных инструкций не требуется. Потенциально способствующая смерти патология (проблемы с иммунной системой, хронические заболевания и др.) регистрируются в части II МСС в соответствии с правилами заполнения. Уточнение достоверности данных рекомендуется, если COVID-19 указан в МСС, но не выбран в качестве ППС. Далее ВОЗ отмечает, что смерть в результате COVID-19 определяется для эпидемиологических целей как смерть в результате клинически совместимых заболеваний (состояний), в вероятном или подтвержденном случае COVID-19, если нет явной альтернативной причины смерти, которая не может быть связана с COVID (например, травмы). COVID-19, как ПСС (код U07.1 или U07.2) указывается на последней строке части I МСС. Смерть от COVID-19 должна учитываться независимо от ранее существовавших состояний, которые могут вызывать тяжелое течение COVID-19. COVID-19 должен быть записан в МСС у ВСЕХ умерших, если заболевание вызвало (или предположительно вызвало) летальный исход или способствовало смерти, и термин “коронавирус” не должен использоваться вместо термина COVID-19. Все причинные последовательности, описанные в части I, должны быть логичными с точки зрения времени и патологии. Например, нельзя написать, что “COVID-19” развился в результате или является осложнением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), иными словами, нельзя указать в части I МСС ХОБЛ — ППС, а COVID-19 — осложнение. ХОБЛ не может вызвать COVID-19, но может увеличить риск инфицирования SARS-CoV-2 или риск смерти в случае заболевания COVID-19. В случае заболевания пациента с ХОБЛ COVID-19 будет указываться в части I МСС как ППС, а ХОБЛ в части II МСС (как заболевание, способствующее смерти). В то же время, если причиной смерти является инфаркт миокарда или дорожно-транспортное происшествие, то эти состояния следует указывать как ППС, а COVID-19 — как причину, способствующую смерти, в части II свидетельства о смерти. В тех случаях, когда определенный диагноз COVID-19 не может быть поставлен (подозревается или вероятен), допустимо указывать его в МСС как “вероятный или предполагаемый COVID-19” [22].

В разных странах в первые месяцы эпидемии применялись разные подходы к заполнению МСС и определению ППС, поэтому вряд ли показатели можно будет считать сопоставимыми. Так, например, в постановлении Правительства Российской Федерации от 31 января 2020г № 66 “О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих” указано, что Перечень заболеваний дополнен пунктом 16 “B34.2 Коронавирусная инфекция, неуточненная”. В США на первых этапах применялся несколько другой подход, а использовать критерии ВОЗ в информационных системах для учета планируется только с октября 2020г. Согласованные рекомендации нескольких государственных структур (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System) по заполнению МСС и выбору ППС представлены только в апреле 2020г [23]. Следует обратить внимание на то, что в настоящее время нет информации об используемых разными странами подходах при более сложных медицинских ситуациях.

В России методические рекомендации Минздрава России от 28 мая 2020г полностью отражают позиции ВОЗ по статистическому учету и кодированию случаев заболеваний и смерти [24]. В основу рекомендаций положены новые принципы, установленные МКБ ВОЗ с учетом Международных методических рекомендаций по удостоверению и кодированию COVID-19 в качестве причины смерти. На сегодняшний день это — объективная система оценки, принятая международным врачебным сообществом. Высокий процент патологоанатомических исследований (в России 98% всех смертельных случаев) обеспечивает возможность детального анализа картины заболевания и последовательности состояний, приведших к гибели пациента, что, в конечном итоге, позволяет повысить эффективность лечения пациентов с COVID-19 и сохранить жизни многих пациентов. Благодаря высокому проценту вскрытий имеется возможность четко определить — является ли COVID-19 и его осложнения (пневмония и т.д.) непосредственной причиной смерти или он катализатор другого заболевания (инфаркт, болезнь коронарных артерий, ХОБЛ, диабет). Или же пациент был носителем вируса, но причина его смерти никак не связана с COVID-19 (несчастный случай и т.д.).

В настоящее время, безусловно, важно понять, какое дополнительное к среднестатистическому показателю количество смертей обусловлено сложившейся ситуацией. Приведем простые расчеты. Во всех странах есть статистика смертей от всех причин по дням и неделям. Если разделить общее число (среднее за 2-3 предыдущих года) на 365 дней, получим среднее число смертей за 1 день (можно сделать с расчетом на 10 дней, 2 или 3 нед.). Затем в оперативном режиме сопоставлять число смертей за день (неделю) по каждой стране, получая примерный масштаб проблемы [25]. Очевидно, что в будущем еще предстоит сложная аналитическая работа для того, чтобы понять какое число (%) смертей обусловлено COVID-19, мультиморбидной патологией (или множественными причинами смерти), а какое число (%) смертей обусловлено задержкой или невозможностью получения необходимой помощи при других заболеваниях, а также другими причинами.

Заключение

Пандемия COVID-19 показала, что привычный подход к формированию стратегий в сфере общественного здоровья на национальном и международном уровнях, в основу которого положены демографические, социально-экономические, иные показатели развития общества, недостаточен. Необходимо научиться строить прогнозные модели с целью предупреждения дестабилизирующего влияния любых факторов на текущее состояние системы здравоохранения, ее ресурсообеспечение. Создание прогностических моделей возможно только при междисциплинарной кооперации (врачи, математики, аналитики, экономисты, специалисты в области информационных технологий). Важная информация может быть получена при выборочном углубленном клинико-патологоанатомическом анализе закончившихся летально наблюдений. Крайне важно оценить качество организации и оказания медицинской помощи лицам с COVID-19 и получать актуальные и достоверные данные о летальности и смертности на основе применения единых стандартизованных подходов.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: WHO. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
3. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet*. 2020; 11;395(10231):1225-1228. doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
4. Parodi E, Jewkes S, Cha S, Park J. Italy and South Korea Virus Outbreaks Reveal Disparity in Deaths and Tactics. *Medscape*; 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/926697>.
5. Pisano GP, Sadun R, Zanini M. Lessons from Italy's Response to Coronavirus. *Harvard Business Publishing*; 2020. <https://hbr.org/2020/03/lessons-from-italys-response-to-coronavirus>.
6. Gaziano O. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. doi:0.1001/jama.2020.4683.
7. WHO. Case definitions WHO periodically updates the Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2.
8. Bischof E, Chen G, Ferretti MT. Understanding COVID-19 new diagnostic guidelines — a message of reassurance from an internal medicine doctor in Shanghai. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20216. doi:10.4414/smw.2020.20216.
9. WHO. COVID-19 coding in ICD-10. Geneva: WHO. 2020. <https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19-coding-icd10.pdf?ua=1>.
10. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
11. Spychalski P, Błażyńska-Spychalska A, Kobiela J. Estimating case fatality rates of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30246-2.
12. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30244-9.
13. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.
14. Baumgaertner E. How deadly is the new coronavirus? Scientists race to find the answer. *Los Angeles Times*. 2020. <https://www.latimes.com/science/story/2020-02-11/how-deadly-is-coronavirus-fatality-rate>.
15. Lipsitch M. Estimating case fatality rates of COVID-19. *News-Medical*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30245-0.
16. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)30566-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
17. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
18. Duqueroi V. COVID-19: Advice From a French Doctor on the Frontline. <https://www.medscape.com/viewarticle/926883>
19. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;pii:e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702.
20. Samorodskaya IV, Zajratyanc OV, Barbarash OL, Boytsov SA. Position Statement on Challenges in Assessing Cause-Specific Mortality. *Kardiologiya*. 2018;58(9):63-6. (In Russ.) Самородская И.В., Зайратьянц О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин. Согласованное экспертное мнение. *Кардиология*. 2018;58(9):63-6. doi:10.18087/cardio.2018.9.10178.
21. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO. 2020. <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>
22. International Guidelines for Certification and Classification (Coding) of Covid-19 as Cause of Death. 2020. https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf.
23. Guidance for Certifying Deaths Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvss/vsrg/vsrg03-508.pdf>.
24. Guidelines for coding and selection of the underlying state in morbidity statistics and the initial cause in mortality statistics associated with COVID-19. (In Russ.) Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/527/original/27052020_MR_STAT_1.pdf
25. Tracking covid-19 excess deaths across countries. <https://www.economist.com/graphic-detail/2020/04/16/tracking-covid-19-excess-deaths-across-countries>.

COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии

Явелов И. С., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре рассматриваются изменения показателей системы гемостаза у больных COVID-19 и анализируется их практическое значение. Рассматриваются современные подходы к профилактике и лечению тромботических/тромбоэмболических осложнений при COVID-19.

Ключевые слова: тромбоз, гемостаз, антитромботическая терапия, гепарин, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/04-2020

Рецензия получена 29/04-2020

Принята к публикации 30/04-2020



Для цитирования: Явелов И. С., Драпкина О. М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment

Yavelov I. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

In this review changes of hemostatic parameters in patients with COVID-19 and their practical value are discussed. Current approaches to prevention and treatment of thrombotic/thromboembolic complications in patients with COVID-19 are considered.

Key words: thrombosis, hemostasis, antithrombotic therapy, heparin, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Yavelov I. S.* ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521.

*Corresponding author:
yavelov@yahoo.com

Received: 28/04-2020

Revision Received: 29/04-2020

Accepted: 30/04-2020

For citation: Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2571. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2571

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ДИ — доверительный интервал, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ТЭО — тромботические/тромбоэмболические осложнения, COVID-19 — COVID-19 (коронавирусная инфекция), RR — относительный риск.

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, — характеризуется активацией системы гемостаза, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к развитию коагулопатии потребления. В настоящее время остается не ясным, является ли COVID-19 непосредственной причиной этих нарушений или они возникают по мере прогрессирования инфекционного процесса [1]. При COVID-19 остается невыясненной и частота бессимптомных и клинически выраженных тромботических/тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что во многом связано с трудностями их диагностики (проблемы инструментального обследования

больных, лежащих на животе, стремление ограничить вовлечение дополнительного оборудования и персонала). Вместе с тем, по некоторым данным частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19 достаточно высока. Так, у 184 больных пневмонией при COVID-19, находившихся в блоках интенсивной терапии 3 стационаров в Дании, 13% из которых умерли, симптомный тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт, инфаркт миокарда или артериальная тромбоэмболия отмечены в 31% случаев [2]. При этом преобладали объективно подтвержденные венозные ТЭО (27%, у большинства — ТЭЛА), в то время как

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И. С.* — д. м. н., в. н. с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521].

частота артериальных тромбозов составляла только 3,7%. По данным одноцентрового ретроспективного исследования в Китае у больных с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии ($n=81$), частота тромбоза вен нижних конечностей составляла 25% [3]. При анализе 107 больных пневмонией при COVID-19, последовательно поступивших в блок интенсивной терапии г. Лилль (Франция), частота выявления ТЭЛА составила 20,6% и оказалась намного выше, чем у больных похожей тяжести за аналогичный период 2019г (6,1%) [4]. При аутопсиях описаны также микротромбы в мелких сосудах легких при отсутствии ТЭО [5, 6]. Роль и причины возникновения этих нарушений (специфическое воздействие вирусной инфекции, воспаление, прогрессирующая коагулопатия) активно обсуждаются.

Состояние системы гемостаза у больных COVID-19

Среди изменений показателей, характеризующих состояние системы гемостаза и связанных с тяжестью заболевания и его прогнозом, при COVID-19 указывают на повышения в крови уровня D-димера, увеличение протромбинового времени, а также тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Первоначально может отмечаться повышение концентрации фибриногена; затем, по мере прогрессирования нарушений, уровни фибриногена и анти-тромбина в крови снижаются. Тромбоцитопения также связана с тяжестью и прогнозом заболевания, но довольно редко бывает выраженной [7, 8].

Один из факторов, способствующих активации системы свертывания крови, — рост концентрации провоспалительных цитокинов, что укладывается в концепцию взаимосвязи между воспалением и тромбозом (так называемый “иммунотромбоз”). Опубликованы данные о 3 больных COVID-19 в критическом состоянии с множественными церебральными инфарктами, у которых отмечались высокие уровни в крови антифосфолипидных антител (антикардиолипин IgA в сочетании с анти- β 2-гликопротеин 1 иммуноглобулинами А и G), что, как полагают, скорее всего, является следствием выраженного воспаления, и может отмечаться при любой тяжелой инфекции [9]. Есть гипотеза о ведущей роли иммунотромбоза с поражением микрососудов легких в прогрессировании дыхательной недостаточности при COVID-19 [10].

Изменение показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, и их прогностическое значение было оценено в ретроспективном исследовании на 183 больных с подтвержденным COVID-19, последовательно поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай). Из них умерли 11,5% [11]. При госпитализации у впоследствии умерших отмечались более высокие значения

D-димера, чем у выживших (медиана 2,12 vs 0,61 мкг/мл; $p<0,001$), продуктов деградации фибрина (медиана 7,6 vs 4,0 мкг/мл; $p<0,001$) и протромбинового времени (медиана 15,5 vs 13,6 сек; $p<0,001$). При этом у больных с неблагоприятным исходом эти показатели в дальнейшем продолжали увеличиваться, в то время как у выживших они мало менялись, редко и ненамного превышая верхнюю границу нормы (0,5 мкг/мл для D-димера и 14,5 сек для протромбинового времени).

При ретроспективном изучении электронных историй болезни 499 больных с тяжелыми проявлениями COVID-19, последовательно поступивших в тот же университетский госпиталь Tongji г. Ухань, повышенный уровень D-димера наряду с возрастом, увеличением протромбинового времени и более низкой концентрацией тромбоцитов в крови был независимым предиктором смерти в ближайшие 28 сут. [12].

Аналогичный результат получен в ретроспективном исследовании больных COVID-19, госпитализированных в респираторный госпиталь г. Ухань ($n=191$), 54 из которых умерли в стационаре [13]. Уровень D-димера при поступлении в стационар, превышавший 1 мкг/мл, был независимым предиктором смерти (относительный риск (RR) 18,42 при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 2,64–128,55) наряду с возрастом и суммой баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). При этом у умерших больных он постепенно нарастал, иногда до очень высокого уровня, в то время как у выживших менялся мало и редко превышал верхнюю границу нормы.

По данным ретроспективного анализа электронных карт из 260 офисов амбулаторной службы и 4 больниц неотложной помощи в Нью-Йорке независимым фактором риска утяжеления заболевания до критического (необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии, механическая вентиляция легких, смерть или перевод в хоспис) у 4103 пациентов с подтвержденным COVID-19 наряду с насыщением крови кислородом $<88\%$, уровнем ферритина >2500 нг/мл и С-реактивного белка >200 мг/л являлся уровень D-димера >2500 нг/мл (RR 6,9 при 95% границах ДИ: 3,2–15,2) [14].

В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер — его определение широко доступно и стандартизировано, а различия между группами живых и умерших хорошо выражены [7]. Протромбиновое время тоже имеет прогностическое значение, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены, как у D-димера, и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы. Эксперты

Таблица 1

Шкалы коагулопатии, вызванной сепсисом, и явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [16]

Показатель	Балл	Явное ДВС (критерии Международного общества тромбоза и гемостаза)	Коагулопатия, вызванная сепсисом
Число тромбоцитов (на $10^9/\text{л}$)	2	<50	<100
	1	≥ 50 , <100	≥ 100 , <15
Продукты деградации фибрина или D-димер	3	Сильно повышены	
	2	Умеренно повышены	
Протромбиновое время	2	≥ 6 сек	
	1	≥ 3 сек, <6 сек	
Протромбиновое отношение	2		>1,4
	1		>1,2, $\leq 1,4$
Фибриноген (г/мл)	1	<100	
Сумма баллов по шкале SOFA	2		≥ 2
	1		1
Сумма баллов		≥ 5	≥ 4

Международного общества тромбоза и гемостаза рекомендуют при госпитализации определить в крови уровень D-димера, протромбиновое время, концентрацию фибриногена и выполнить развернутый общий анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей (ежедневно или чаще при выраженном повышении D-димера, повышенном протромбиновом времени, уровне тромбоцитов в крови $<100 \times 10^9/\text{л}$, уровне фибриногена $<2,0$ г/л), чтобы не пропустить утяжеление заболевания и развитие выраженной коагулопатии потребления, когда могут потребоваться интенсификация лечения COVID-19 и/или введение компонентов крови [7]. При этом выраженным предлагается считать уровень D-димера в крови, превышающий верхнюю границу нормы в 3–4 раза, и относить таких больных к кандидатам на госпитализацию даже при отсутствии других тяжелых проявлений COVID-19. Кроме того, подчеркивается, что протромбиновое время и протромбиновое отношение нельзя заменить международным нормализованным отношением, которое не улавливает сравнительно небольшие изменения, возникающие при COVID-19, а также то, что при клинической трактовке этих показателей надо учитывать все другие возможные причины их изменений (например, прогрессирование заболевания печени, использование антикоагулянтов). Вместе с тем, не все медицинские организации настаивают на столь частом контроле показателей системы гемостаза — например, в алгоритмах Massachusetts General Hospital ежедневное определение этих показателей рекомендуется только в блоке интенсивной терапии или при уровне D-димера в крови >1000 нг/мл [15].

Известно, что увеличение концентрации D-димера в крови свидетельствует об активации процес-

сов тромбообразования и фибринолиза, но далеко не всегда указывает на наличие тромба. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании в Китае у 81 больного с тяжелой пневмонией при COVID-19, находившихся в блоке интенсивной терапии, уровень D-димера >1500 нг/мл обладал чувствительностью 85,0%, специфичностью 88,5% и предсказующей ценностью отрицательного результата 94,7% в отношении выявления тромбоза вен нижних конечностей (для уровня D-димера >3000 нг/мл эти показатели составили 76,9%, 94,2% и 92,5%, соответственно) [3]. С учетом нежелательности дополнительных инструментальных обследований у больных COVID-19 без строгих показаний большинство специалистов в настоящее время полагает, что проводить рутинный скрининг на наличие венозных ТЭО у бессимптомных больных с очень высоким уровнем D-димера не следует (за это проголосовали 68% из 46 членов международной рабочей группы экспертов [1]).

Для оценки характера нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 предложено использовать две шкалы, широко применяемые при сепсисе (таблица 1) [16]. Очевидно, что первая из них — шкала коагулопатии, вызванной сепсисом, — характеризует активацию процессов свертывания крови и указывает на ту стадию процесса, когда еще нет выраженной коагулопатии потребления. Есть свидетельство возможности использования этой шкалы для отбора больных с COVID-19, получающих наибольшую пользу от применения антикоагулянтов. Так, при ретроспективном изучении электронных историй болезни 499 больных с тяжелыми проявлениями COVID-19, последовательно поступивших в университетский госпиталь Tongji г. Ухань (Китай), оказалось, что у больных, получавших в основном профилактические дозы гепарина (преимущественно

Таблица 2

Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных нехирургических больных Padua [22]

Фактор риска	Балл
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 мес. назад)	3
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет) ≥3 сут.	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протейна С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 мес. назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: при сумме баллов ≥4 риск венозных ТЭО считается высоким и показана их профилактика антикоагулянтами. ИМТ — индекс массы тела.

венно эноксапарин 40–60 мг/сут., реже нефракционированный гепарин (НФГ) 10000–1500 ЕД/сут. как минимум 7 дней), 28-дневная летальность ниже в случаях, когда сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, составляла ≥4 или отмечалось выраженное повышение уровня D-димера в крови (>6 раз от верхней границы нормы) [12].

Наличие явного диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) указывает на развитие коагулопатии потребления, когда может потребоваться восполнение недостающих компонентов свертывающей системы крови. Возникновение ДВС связано с плохим прогнозом. Так, в цитируемом выше исследовании 183 больных с подтвержденным COVID-19 за время госпитализации ДВС отмечено у 71,4% умерших и всего у 0,6% выписавшихся из стационара [11].

Профилактика и лечение ТЭО у больных COVID-19

Очевидно, что поскольку COVID-19 — острая инфекция, на это заболевание можно распространить подходы к профилактике венозных ТЭО, разработанные для больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями.

После публикации результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ARTEMIS (Affordability and Real-World Antiplatelet Treatment Effectiveness After Myocardial Infarction Study), MEDENOX (Prevention of Venous Thromboembolism in Medical Patients With Enoxaparin) и PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) к 2008г стало очевидно, что в нехирургическом стационаре в профилактике венозных ТЭО нуждаются больные, госпитализированные с тяжелой сердечной недостаточностью, болезнью легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, включая хроническую обструктивную болезнь легких и пнев-

монию, а также при сочетании выраженного ограничения подвижности с крупными факторами риска венозного тромбоза — ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, сепсис, острое неврологическое заболевание с нарушенной подвижностью нижних конечностей, воспаление кишечника [17–20].

В дальнейшем при принятии решения о целесообразности профилактики было рекомендовано использовать шкалы стратификации риска, в частности валидированную шкалу Padua (таблица 2) [21, 22]. Очевидно, что больные COVID-19, госпитализированные с пневмонией, имеют как минимум 2 балла по этой шкале, и при дополнительном ограничении двигательного режима попадают в категорию нуждающихся в профилактике венозных ТЭО.

Существуют и другие шкалы оценки риска венозных ТЭО у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, среди которых хорошо валидированная шкала, созданная на основе анализа базы данных крупного регистра IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) [23]. В последующем крупном рандомизированном контролируемом исследовании APEX (Acute Medically III VTE Prevention With Extended Duration Betrixaban Study) было показано, что повышенный уровень D-димера может использоваться для отбора больных, нуждающихся в профилактике венозных ТЭО: как оказалось, пациенты, госпитализированные с острым нехирургическим заболеванием (сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, инфекция, ревматическое заболевание или ишемический инсульт) и имевшие повышенный уровень D-димера (как минимум в 2 раза от верхней границы нормы) получают пользу от продленного использования антикоагулянтов для профилактики венозных ТЭО [24].

Таблица 3

**Шкала оценки риска венозных ТЭО
у госпитализированных нехирургических больных IMPROVEDD [25]**

Фактор риска	Балл
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Уровень D-димера ≥ 2 раза превышает верхнюю границу нормы	2
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 7 сут. (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст >60 лет	1

Примечание: при сумме баллов ≥ 2 риск венозных ТЭО считается повышенным.

Таблица 4

Дозы парентеральных антикоагулянтов

Препарат	Профилактическая доза
НФГ	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 2 раза/сут. для поддержания значений анти-Ха активности 0,1-0,3 ЕД/мл по данным амидолитического метода (например, 7500 ЕД 3 раза/сут.). <i>Лечебная доза:</i> внутривенная инфузия под контролем анти-Ха активности, которая должна составлять 0,6-1,0 ЕД/мин по данным амидолитического метода (АЧТВ повышается при COVID-19 и поэтому ненадежно); начальная доза при остром коронарном синдроме — внутривенно болюсом 60 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 12 МЕ/кг/мин, начальная доза при венозных тромбоэмболических осложнениях — внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) и начало инфузии 18 МЕ/кг/мин. <i>Лечебная доза при ТГВ/ТЭЛА (как альтернатива внутривенной инфузии)**:</i> внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно 5000 ЕД) и подкожно 17500 ЕД (альтернативно 250 ЕД/кг) 2 раза/сут. с последующей коррекцией дозы по анти-Ха активности (альтернативно — подкожно 333 ЕД/кг, затем по 250 ЕД/кг 2 раза/сут.).
Далтепарин*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 5000 МЕ 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут.
Надропарин кальция*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут. при массе тела ≤ 70 кг или 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут. при массе тела >70 кг. <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 5700 МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут.
Эноксапарин натрия*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 4000 МЕ (40 мг) 1 раз/сут. (при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин можно рассмотреть снижение дозы до 3000 МЕ (30 мг) 1 раз/сут.; при выраженном ожирении можно рассмотреть увеличение дозы до 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут.). <i>Промежуточная доза:</i> подкожно 4000 МЕ (40 мг) 2 раза/сут.; возможно увеличение до 50 МЕ (0,5 мг)/кг 2 раза/сут. <i>Лечебная доза:</i> подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут., при клиренсе креатинина 15-30 мл/мин 100 МЕ (1 мг)/кг 1 раз/сут.
Фондапаринукс натрия*	<i>Профилактическая доза:</i> подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. <i>Доза для лечения венозных ТЭО:</i> 5 мг 1 раз/сут. при массе тела до 50 кг; 7,5 мг 1 раз/сут. при массе тела 50-100 кг; 10 мг 1 раз/сут. при массе тела >100 кг.

Примечание: даны с учетом [13]; * — при выраженной почечной недостаточности противопоказаны (см. инструкцию к препаратам), ** — предпочтительно использовать НМГ.

На основании базы данных этого исследования была предложена модифицированная шкала IMPROVE — IMPROVEDD — в которую был добавлен уровень D-димера в стационаре (как фактор риска возникновения венозного тромбоза) (таблица 3) [25]. Характерно, что по этой шкале, больные, госпитализированные с COVID-19 и имеющие повышенный уровень D-димера в крови, сразу попадают в группу повышенного риска венозных ТЭО.

Таким образом, по совокупности накопленных фактов большинство больных, госпитализированных с COVID-19, соответствует критериям высокого риска венозных ТЭО, и нуждается в их профилактике. Группа экспертов Международного общества по тромбозу и гемостазу полагает, что использовать антикоагулянты для профилактики венозных ТЭО следует у всех больных, госпитализированных с COVID-19 [7]. Кроме того, в наиболее тяжелых

случаях (сумма баллов по шкале коагулопатии, вызванной сепсисом, ≥ 4 или уровень D-димера в крови > 6 раз превышающий верхнюю границу нормы) при применении препаратов гепарина можно надеяться на снижение летальности [12]. Вместе с тем, другая международная группа экспертов предлагает более консервативный подход, когда у больных, госпитализированных с COVID-19, следует сначала определить риск венозных ТЭО (например, по шкале Padua или IMPROVE) и только после этого принимать решение о целесообразности профилактики [1]. Однако и они рекомендуют сразу начинать профилактическое введение гепарина у больных с дыхательной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями (например, злокачественное новообразование, сердечная недостаточность), а также тех, кто прикован к постели или нуждается в интенсивной терапии. Очевидно, такая позиция ближе к рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей [20, 21].

В целом рекомендуют отдать предпочтение низкомолекулярным гепаринам (НМГ), прежде всего, чтобы уменьшить число подкожных инъекций у больного COVID-19 [1, 7, 15].

Единой точки зрения о дозах гепарина у больных, госпитализированных с COVID-19, нет [1, 26]. Большинство склоняется к применению стандартных профилактических доз, однако ряд специалистов отдает предпочтение более высоким (промежуточным или лечебным) дозам; по данным голосования 46 членов международной рабочей группы экспертов, за применение промежуточных доз у больных, не имеющих ДВС, проголосовало 31,6%, за лечебные — 5,2% [1]. Характерно, что в упомянутом выше исследовании 184 больных пневмонией при COVID-19 в блоке интенсивной терапии, у которых преимущественно были диагностированы ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами, все получали как минимум профилактическую дозу НМГ [2]. Однако при более детальном рассмотрении становится очевидно, что она, по-видимому, часто была ниже той, которая рекомендуется для профилактики венозных тромбозов у нехирургических больных высокого риска. Так, первоначально в 2 из 3 стационаров она составляла 2850 МЕ (0,3 мл) 1 раз/сут. для больных с массой тела < 100 кг и только в одном из них у этой категории больных применялись более высокие дозы (5700 ЕД — 0,6 мл — 1 раз/сут.). Таким образом, результаты этого исследования не свидетельствуют в пользу необходимости применения увеличенных доз НМГ.

Полагают, что противопоказаний для начала использования профилактических доз гепарина немного — это продолжающееся кровотечение и уровень тромбоцитов в крови $< 25 \times 10^9/\text{л}$, а при использовании НМГ или фондапаринукса натрия — также выраженная почечная недостаточность [1, 7, 15].

При этом эксперты Международного общества тромбоза и гемостаза подчеркивают, что повышенное протромбиновое время и АЧТВ к противопоказаниям не относятся [7]. Если антикоагулянты противопоказаны, для профилактики ТГВ предлагают использовать перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей [1].

Рекомендуемая длительность профилактики венозных ТЭО антикоагулянтами у госпитализированных нехирургических больных — от 6 до 21 сут., вплоть до восстановления двигательной активности или выписки [21]. Продление ее вплоть до 45 сут. после выписки предлагают рассмотреть у больных с сохраняющимися факторами риска, не имеющих высокого риска кровотечений [1]. Доказательства эффективности такого подхода у нехирургических больных (не с COVID-19) имеют место для профилактических доз эноксапарина, а также прямых пероральных антикоагулянтов бетриксабана и ривароксабана, однако ни один из них не зарегистрирован в РФ для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА [24, 27, 28]. Нет данных и о целесообразности профилактики ТГВ нижних конечностей у больных с легкими проявлениями COVID-19 при лечении дома. Международная группа экспертов не исключает такую возможность для больных с наиболее высокой опасностью венозных ТЭО (в частности, сильно ограниченная подвижность, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование) [1].

Очевидно, что при выявленных ТЭО (ТГВ, ТЭЛА, острый коронарный синдром с внутрикoronарным тромбозом и др.) следует перейти на лечебные дозы гепарина. Если нет противопоказаний, предлагают отдать предпочтение НМГ, поскольку это позволит избежать внутривенной инфузии и частых заборов крови для подбора дозы НМГ [1, 15]. Кроме того, при нарастании тяжести COVID-19 повышается АЧТВ. Соответственно, этот показатель сложно использовать для подбора дозы НМГ и единственным выходом является регулярная оценка анти-Ха активности.

У больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, в анамнезе может, по-видимому, рассматриваться подкожное введение фондапаринукса натрия или внутривенная инфузия бивалирудина. При этом известно, что в отличие от препаратов гепарина фондапаринукс натрия не способствует снижению уровня тромбоцитов в крови. В то же время, он, скорее всего, лишен потенциально благоприятных плейотропных, прежде всего противовоспалительных, эффектов, свойственных гепарину [26].

НМГ и фондапаринукс натрия противопоказаны при выраженной почечной недостаточности — пороговые значения клиренса креатинина/скорости клубочковой фильтрации для разных препаратов

отличаются. Кроме того, они действуют длительно и быстро устранить их эффект невозможно (антидот НМГ — протамина сульфат — только частично устраняет его воздействие, у фондапаринукса натрия антидота нет). Поэтому эти лекарственные средства не советуют использовать у больных с быстро меняющейся функцией почек [15]. При выраженной почечной недостаточности возможно применение НФГ. Кроме того, более управляемая внутривенная инфузия НФГ, действующего не так долго и имеющего полноценный антидот, представляется предпочтительной в случаях, когда необходимы инвазивные вмешательства.

Предлагаемые дозы препаратов гепарина представлены в таблице 4. В настоящее время не ясно, следует ли уменьшать профилактические дозы парентеральных антикоагулянтов у больных с почечной недостаточностью, низкой массой тела и увеличивать их при выраженном ожирении [26]. Из-за отсутствия клинических исследований рутинное увеличение профилактических доз антикоагулянтов при ожирении не рекомендуется. Вместе с тем отмечено, что 20 из 22 больных пневмонией при COVID-19 и ТЭЛА в блоке интенсивной терапии г. Лилль (Франция) получали стандартные профилактические дозы гепарина, и авторы указывают на широкое распространение ожирения среди поступающих на лечение в стационар [4]. Не исключено, что в сложных случаях при выборе профилактической дозы гепарина при ожирении стоит учитывать наличие других факторов риска венозных ТЭО (включая повышенный уровень D-димера), а также мониторировать анти-Ха активность в крови.

Среди других сохраняющихся неясностей — стоит ли рассматривать применение более высокой, чем профилактическая, дозы гепарина при очень высоком уровне D-димера в крови (например, в 6–8 раз превышающем верхнюю границу нормы), а также у больных, нуждающихся в более интенсивной дыхательной поддержке/при развитии острого респираторного дистресс-синдрома [26].

При возникновении ДВС без явного кровотечения обычно рекомендуют использовать профилактическую дозу НФГ или НМГ и подчеркивают, что данных в пользу рутинного применения более высоких доз недостаточно. У больных, ко времени развития ДВС получавших лечебные дозы антикоагулянта, предлагают уменьшить интенсивность антикоагуляции, если только опасность тромбоза не представляется слишком большой. В целом решение об изменении дозы гепарина или его отмене в данной клинической ситуации должно быть строго индивидуальным с учетом показаний для использования антикоагулянтов с одной стороны и риска кровотечений с другой. Однако единая точка зрения отсутствует. Так, из 46 членов международной рабочей группы экспертов за при-

менение промежуточных доз гепарина у госпитализированных больных с умеренными и тяжелыми проявлениями COVID-19 в сочетании с предполагаемым или подтвержденным ДВС, не имеющих явного кровотечения, проголосовали 29,7%, за лечебные дозы — 16,2%, а за снижение лечебной дозы антикоагулянтов у больных, не имевших к ней острых показаний, проголосовали 62% [1].

Если больной с легкими проявлениями COVID-19 уже использует пероральные антикоагулянты по другим показаниям (фибрилляция предсердий, ранее перенесенные венозные ТЭО, механические протезы клапанов сердца и др.), их прием разумно продолжить. Однако если состояние утяжеляется и/или не исключена возможность применения препаратов для лечения COVID-19, нежелательным образом взаимодействующих с пероральными антикоагулянтами, целесообразно перейти на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ). Существует также рекомендация переходить на лечебные дозы препаратов гепарина у всех больных, госпитализированных с COVID-19 [15].

При необходимости использования антиагрегантов разумно предпочесть препараты без неприемлемых взаимодействий с лекарственными средствами для лечения COVID-19 у конкретного больного [1]. Очевидно, что решение о возможности применения антиагрегантов и составе антитромбоцитарной терапии надо принимать индивидуально, с учетом риска коронарного тромбоза и кровотечений у конкретного больного. В частности, отказываться от двойной антитромбоцитарной терапии не рекомендуют у больных с недавним острым коронарным синдромом, а также в первые 3 мес. после коронарного стентирования [1]. По мнению международной группы экспертов при возникновении ДВС все длительно действующие антиагреганты надо отменить, а если это неприемлемо, то при отсутствии явных кровотечений двойную антитромбоцитарную терапию разумно продолжить при уровне тромбоцитов в крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, перейти на монотерапию при уровне от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и отменить антиагреганты при уровне $< 25 \times 10^9/\text{л}$ (в зависимости от обстоятельств пороговые значения могут быть как выше, так и ниже указанных) [1]. С точки зрения риска кровотечений в составе двойной антитромбоцитарной терапии привлекателен клопидогрел, однако при приеме лопинавира/ритонавира его применение становится нежелательным; полагают, что сочетание лопинавира/ритонавира с клопидогрелом или тикагрелором не исключено при применении современных методов оценки функциональной активности тромбоцитов для блокаторов P2Y₁₂ рецептора, однако действенность такого подхода, а также целевые значения остаточной функциональной реактивности тромбоцитов, не ясны [1].

При коагулопатии потребления и отсутствии кровотечений рекомендуют поддерживать уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена $>1,5\text{--}2,0 \text{ г/л}$, а при кровотечениях — уровень тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, фибриногена $>1,5\text{--}2,0 \text{ г/л}$, протромбиновое отношение $<1,5$ за счет введения недостающих компонентов крови [1, 7].

Есть гипотеза, что для борьбы с нарушениями микроциркуляции из-за образования в сосудах легких микротромбов, богатых фибрином, у больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом может быть полезно внутривенное введение невысоких доз фибринолитика [29]. Опыт длительного внутривенного введения невысоких доз тканевого активатора плазминогена (25 мг за 2 ч, затем еще 25 мг в течение 22 ч с прекращением на это время инфузии НФГ) у 3 подобных больных указывает на возможность временного уменьшения дыхательных расстройств во время инфузии при отсутствии кровотечений [30]. Однако очевидно, что пока нет достаточных оснований предлагать эти научные эксперименты для широкого использования. Кроме того, не исключено, что у больных с респираторным дистресс-синдромом может оказаться полезным применение гепарина. По данным метаанализа 9 исследований, включавших в совокупности 465 больных с острым повреждением легких/респираторным дистресс синдромом (до начала пандемии COVID-19), добавление НМГ к стандартному лечению снижало 7-дневную летальность (RR 0,52 при 95% ДИ: 0,31–0,87), 28-дневную летальность (RR 0,63 при 95% ДИ: 0,41–0,96), снижало АЧТВ (медиана различий -1,1 сек при 95% ДИ: от -1,97 до -0,23) и увеличивало отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (медиана различий 74,48 при 95% ДИ: 52,18–96,78) [31]. При этом наиболее выраженное положительное влияние

на оксигенацию оказывали дозы НМГ $\geq 5000 \text{ МЕ/сут.}$, что несколько выше обычных профилактических.

Учет лекарственных взаимодействий — важнейший компонент антитромботической терапии при COVID-19. Данные о клиническом значении взаимодействий антитромботических препаратов и лекарственных средств для лечения COVID-19 представлены в таблицах, публикуемых Группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля [32], и обсуждаются в документах, подготовленных международными группами экспертов [1, 33].

Заключение

Активация тромбообразования и, реже, тромботические/тромбоэмболические осложнения — важный элемент патогенеза COVID-19. Их выраженность сопряжена с тяжестью проявлений COVID-19 и его прогнозом. Многое в профилактике и лечении ТЭО при COVID-19 остается невыясненным. Выбор способов лечения конкретного больного остается приоритетом лечащих врачей, в настоящее время действующих с учетом известных ранее фактов, соображений экспертного сообщества, быстро накапливающихся данных о результатах применения разных вмешательств при COVID-19 и собственного опыта.

Следует также учитывать, что на момент написания этого обзора ряд цитируемых документов были размещены в Интернет до их официального рецензирования и принятия решения о публикации в соответствующем научном журнале.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. JACC. 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
2. Klok FA, Kruipb MJHA, van der Meerc NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
3. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/JTH.14830.
4. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
5. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/JTH.14844.
6. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. doi:10.1101/2020.04.19.20054262 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1>.
7. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/jth.14810.
8. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
9. Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMc2007575.
10. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020. [Epub ahead of print].
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
12. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020. doi:10.1111/JTH.14817.

13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. doi:10.1101/2020.04.08.20057794. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057794v1>.
15. Massachusetts General Hospital. Hematology Issues during COVID-19. Version 7.0, 4/14/2020. <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guidance-from-mass-general-hematology.pdf>.
16. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. the Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989-94. doi:10.1111/jth.14578.
17. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
18. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo-controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9. doi:10.1136/bmj.38733.466748.7C.
19. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9. doi:10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24.
20. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-453S. doi:10.1378/chest.08-0656.
21. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e195S-e226S. doi:10.1378/chest.11-2296.
22. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
23. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, et al., for the IMPROVE Investigators. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *Chest*. 2011;140:706-14. doi:10.1378/chest.10-1944.
24. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al., for the APEX Investigators. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534-44. doi:10.1056/NEJMoa1601747.
25. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;1:e56-e65. doi:10.1055/s-0037-1603929.
26. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14821.
27. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al., for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
28. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al., for the MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *Engl J Med*. 2018;379:1118-27. doi:10.1056/NEJMoa1805090.
29. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? *J Trauma and Acute Care Surgery*. 2020. doi:10.1097/TA.0000000000002694.
30. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/JTH.14828.
31. Li J, Li Y, Yang B, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11:414-22.
32. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org>.
33. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.

Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19

Драпкина О. М., Васильева Л. Э.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Пандемия COVID-19 является серьезной угрозой здоровью и жизни людей во всем мире. Механизм заражения заключается в связывании SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и интернализации комплекса клеткой-хозяином. Известно, что ингибиторы АПФ (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) повышают экспрессию АПФ2 в организме и рекомендованы для лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, было высказано предположение, что лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повышает вирусную нагрузку и риск развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. Однако АПФ2 также превращает ангиотензин II в вещества с доказанными кардиопротективными эффектами. Кроме того, предположения о вреде приема ингибиторов РААС на тяжесть COVID-19 не доказаны, в то время как вред отмены иАПФ/АРА при ССЗ научно обоснован, и данных, подтверждающих мнение о том, что введение иАПФ/АРА облегчает проникновение коронавируса путем увеличения экспрессии АПФ2, нет. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и консенсусному мнению международных кардиологических обществ, необходимо продолжить прием ингибиторов РААС у пациентов

с высоким сердечно-сосудистым риском при COVID-19. В настоящем обзоре представлен анализ зарубежных статей, раскрывающих патофизиологические механизмы и рекомендации по применению иАПФ/АРА в лечении ССЗ у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, ангиотензинпревращающий фермент 2, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/05-2020

Рецензия получена 13/05-2020

Принята к публикации 14/05-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Васильева Л. Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2580. doi:10.15829/1728-8800-2020-2580

Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19

Drapkina O. M., Vasilyeva L. E.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The COVID-19 pandemic is a serious threat to global health. The infection mechanism is the binding of SARS-CoV-2 to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and internalization of the complex by the host cell. ACE inhibitors/angiotensin receptor antagonists (ARA) are known to increase ACE2 expression and are recommended for the treatment of many cardiovascular diseases (CVD). Thus, it has been suggested that treatment with renin-angiotensin-aldosterone system blockers (RAAS) increases the viral load and the risk of severe acute respiratory distress syndrome. However, ACE2 also converts angiotensin II into substances with cardioprotective effects. In addition, there is no evidence that RAAS inhibitors increase the severity of COVID-19 infection, while the risks of withdrawal of ACE inhibitors/ARA in patients with CVD are proven. There is also no evidence to support the idea that the administration of ACE inhibitors/ARA promotes the coronavirus's penetration by increasing the ACE2 expression. According to the guidelines of the Russian Society of Cardiology and the consensus statements of international cardiology societies, it is necessary to continue taking RAAS inhibitors in high-risk patients with COVID-19. This review provides an analysis of foreign articles revealing the pathophysiological pathways and recommendations for using ACE inhibitors/ARA in patients with CVD and COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, angiotensin converting enzyme 2, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Vasilyeva L. E.* ORCID: 0000-0002-5294-4930.

*Corresponding author: lubasavina1996@gmail.com

Received: 09/05-2020

Revision Received: 13/05-2020

Accepted: 14/05-2020

For citation: Drapkina O. M., Vasilyeva L. E. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2580. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2580

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lubasavina1996@gmail.com

Тел.: + 7 (964) 422-75-43

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Васильева Л. Э.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5294-4930].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор АПФ, ИМ — инфаркт миокарда, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АТ1R — рецептор ангиотензина I, COVID-19 — коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый ОРДС.

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленной коронавирусом 2 — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), вызывающим тяжелый острый респираторный синдром, на сегодняшний день является глобальной проблемой. Несмотря на проведение профилактических мер по контролю за распространением заболевания и изоляции населения, инфекция приобрела характер мировой пандемии [1].

Согласно актуальным данным Университета Джонса Хопкинса (США), по состоянию на 8 мая 2020г в мире выявлено >3,8 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 270279 случаев летального исхода [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в европейском регионе в настоящий момент выявлено >1,6 млн подтвержденных случаев и 152220 случаев смерти [3]. В России к 8 мая 2020г выявлено 187859 случаев заболевания и 1723 подтвержденных случаев летального исхода [4].

Благодаря высокой контагиозности и устойчивости вируса в окружающей среде, число заболевших COVID-19 продолжает неуклонно увеличиваться с каждым днем. Данные статистических исследований показывают, что более подвержены развитию тяжелого исхода COVID-19 пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, в частности сахарным диабетом 2 типа, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ) [5, 6].

В Китае был проведен анализ течения заболевания у 45 тыс. пациентов с подтвержденными случаями COVID-19 [7]. Уровень летальности составил 0,9% среди пациентов без сопутствующих патологий, в то время как у пациентов с ССЗ (10,5%), сахарным диабетом 2 типа (7,3%), гипертонической болезнью (6,3%) данный показатель был в разы выше [7]. В Италии был проведен ретроспективный анализ 1591 клинического случая пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 за период с 20 февраля по 18 марта 2020г; были изучены демографические и клинические данные, включая исход заболевания и смертность [8]. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 63 (56-70) года, а по половому признаку значительно преобладали мужчины — 1304 (82%). Из 1043 пациентов у 709 (68%) регистрировалась, как минимум, одна сопутствующая патология. Наиболее распространенной была АГ — 509 (49%). Среди пациентов пожилого возраста (n=786; возраст ≥64 лет) наблюдалась более высокая смертность, чем среди моло-

дых (n=795; возраст ≤63 лет) — 36 vs 15%; 95% доверительный интервал (ДИ): 17-26% (p<0,001). В марте (2020) был опубликован метаанализ 10 статей, в которых сообщались клинические характеристики и эпидемиологическая информация о 76993 госпитализированных пациентах с COVID-19 [9]. Согласно исследованию, у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, общая распространенность АГ составила 16,37% (95% ДИ: 10,15-23,65%), ССЗ — 12,11% (95% ДИ: 4,4-22,75%), курения — 7,63% (95% ДИ: 3,83-12,43%) и СД 2 типа — 7,87% (95% ДИ: 6,57-9,28%) соответственно; причем данные состояния являлись самыми распространенными среди пациентов с COVID-19. Эти результаты демонстрируют угрозу потенциального увеличения показателей смертности при COVID-19 во всем мире, учитывая высокую распространенность вышеуказанных заболеваний в популяции.

Согласно имеющимся клиническим данным, 15-30% пациентов с COVID-19 страдают гипертонической болезнью, а 2,5-15% — ишемической болезнью сердца [1, 10]. Согласно европейским и отечественным клиническим рекомендациям, при лечении большинства ССЗ широко используются препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АРА). Некоторые исследования показали, что иАПФ и АРА, помимо своей основной функции, обладают способностью косвенно увеличивать экспрессию мРНК сердечного ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [11]. При этом важно отметить, что для проникновения в клетки-мишени человека SARS-CoV-2 использует именно АПФ2 [12].

На основании того, что экспрессия АПФ2 может коррелировать с восприимчивостью к SARS-CoV-2, была выдвинута гипотеза о том, что прием препаратов иАПФ и АРА может повысить вирулентность коронавируса, а также увеличить риск развития тяжелого или летального исхода COVID-19 [13]. В связи с этим некоторые врачи и пациенты принимают решение об отмене данных препаратов. Однако данная тактика является неверной, т.к. согласно последним научным исследованиям, вред приема ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при COVID-19 не доказан, в то время как негативные последствия отмены данной группы препаратов при ССЗ научно обоснованы [14-17].

Таким образом, международные кардиологические общества (Европейское общество кардиологов и Американская ассоциация кардиологов/Обще-

Примечание: 1 — АПФ2 превращает ангиотензин I в ангиотензин 1-9 и ангиотензин II в ангиотензин 1-7; 2 — АПФ превращает ангиотензин I в ангиотензин II; 3 — иАПФ подавляют образование ангиотензина II, ингибируя АПФ; 4 — АРА ингибируют рецепторы ангиотензина II; 5 — связывание АПФ2 с SARS-CoV-2 может привести к снижению экспрессии АПФ2 на поверхности клеток и увеличению ангиотензина II вследствие уменьшения процессов превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7.

В данном обзоре представлена информация о влиянии иАПФ и АРА на тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, описаны патофизиологические механизмы COVID-19, связанные с АПФ2 и активностью РААС, с целью определения роли блокаторов РААС у пациентов с COVID-19 и нецелесообразности отмены у них данной группы препаратов.

Мембранный фермент АПФ2 был впервые обнаружен как гомолог АПФ1 в 2000г, он превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7 и ангиотензин I в ангиотензин 1-9 [22]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который закреплен на апикальной поверхности клеток [23]. Рекombинантный АПФ2 человека также превращает ангиотензин II в ангиотензин 1-7 и предотвращает вызываемую ангиотензином II гипертрофию миокарда, диастолическую дисфункцию и фиброз миокарда [24].

рона [25]. АПФ2 тем временем, используя два механизма, обеспечивает ингибирующий контроль над ангиотензином II. Во-первых, АПФ2 катализирует деградацию ангиотензина I и ангиотензина II, снижая их уровни [26]. Во-вторых, продукты деградации ангиотензина I и ангиотензина II сами по себе являются биологически активными пептидами, участвующими в ингибировании активности ангиотензина II [26].

Таким образом, комплекс “АПФ2/ангиотензин-1-7” представляет собой дополнительную ветвь реакций РААС с противоположным эффектом комплексу “АПФ1/ангиотензин-II” [24]. В то время как ангиотензин II, связываясь с рецептором ангиотензина 1 (AT1R), вызывает значительную вазоконстрикцию и обладает провоспалительным и профибротическим свойствами, ангиотензин 1-7, воздействуя на MAS-рецепторы, играет защитную роль при ССЗ, таких как АГ, сердечная недостаточность, тромбоз, сосудистые нарушения при метаболическом синдроме, аритмии, атеросклероз, гипертрофия и фиброз миокарда. Защитная роль заключается в том, что АПФ2 обуславливает вазодилатирующий, антипролиферативный эффекты, усиливает диурез, снижает окислительный стресс и фиброз тканей. Из этого следует, что баланс между комплексами “АПФ1/ангиотензин-II/AT1R” и “АПФ2/ангиотензин-1-7/MAS” обеспечивает гомеостаз и регулирует АД (рисунк 1).

Первоначально считалось, что АПФ2 экспрессируется только в сердце, почках и яичках, однако позднее было обнаружено, что он представлен практически во всех тканях. АПФ2 преобладает в тканях подвздошной кишки и почек, за которыми следуют ткани легких, сердца, мозга и др. [27]. В сердце АПФ2 широко распространен в кардиомиоцитах, фибробластах сердца и эндотелии коронарных сосудов.

Клетки с большим количеством АПФ2 присутствуют в слюнных железах и дыхательных путях, эпителии альвеол легких, тонкой кишки и почек, эндотелии артерий и вен, гладкомышечном слое артерий [20]. В клетках мезангия и эндотелия клубочков, клетках Купфера и гепатоцитах, клетках селезенки, тимуса, лимфатических узлов, костного мозга, В и Т-лимфоцитах экспрессии АПФ2, напротив, не обнаруживается [22]. Стоит отметить, что в исследованиях (преимущественно на животных) выявлено, что экспрессия АПФ2, в отличие от АПФ1, не подавляется иАПФ и АРА, а, напротив, усиливается [28].

Таким образом, АПФ2 является неотъемлемой частью РААС и обладает обширными функциями по защите органов и сосудов при ССЗ (антиатеросклеротическое и антигипертензивное действие, уменьшение гипертрофии и обратное ремоделирование миокарда) и остром повреждении легких (легочная вазоконстрикция и ремоделирование).

Роль АПФ2 и РААС в патогенезе COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус с положительной цепью из семейства *Coronaviridae* рода *Betacoronavirus* [29]. Филогенетический анализ показал, что SARS-CoV-2 обладает сходством с другими коронавирусами человека, которые вызывают целый ряд инфекций верхних и нижних дыхательных путей, включая SARS-CoV, вызвавший вспышку эпидемии атипичной пневмонии 2003г, и коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [30]. Вирусы семейства *Coronaviridae* характеризуются наличием поверхностных шиповидных белков, носящих название Spike-белки (S-белки), через которые и осуществляется связывание вируса с клеточными рецепторами [31]. S-белок состоит из двух функциональных субъединиц, ответственных за связывание с клеткой хозяина (S1) и проникновение вируса через клеточную мембрану (S2) [12].

Современные исследования подтвердили, что АПФ2 является функциональным рецептором проникновения SARS-CoV-2 (а также SARS-CoV) в клетки организма [32]. Было выявлено, что избыточная экспрессия АПФ2 облегчает проникновение и репликацию вируса в клетках, которые бы в ином случае были более устойчивы к вирусу [33]. Это говорит о том, что SARS-CoV-2 нацелен на тот же спектр клеток-мишеней, что и SARS-CoV, который в основном был локализован в пневмоцитах и макрофагах в легких [34]. Также было показано, что SARS-CoV-2 из-за наличия более высокого сходства шиповидного белка S1 с АПФ2 связывается с ним с более высокой аффинностью, чем SARS-CoV [35]. И хотя уровень экспрессии АПФ2 коррелирует с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV *in vitro*, его связь с инфекцией SARS-CoV-2 остается до конца не изученной [36].

Согласно базе данных энциклопедии “Cancer Cell Line”, экспрессия АПФ2 относительно выше в клетках, подвергающихся высокому уровню проникновения псевдотипов SARS-CoV-2 [34], что объясняет легочные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные симптомы COVID-19. Также сообщалось, что более высокая начальная вирусная нагрузка связана с худшим прогнозом атипичной пневмонии [37]. Тем не менее, прямых доказательств, указывающих на связь экспрессии АПФ2 с восприимчивостью и тяжестью инфекции SARS-CoV-2, пока нет.

Тяжесть клинического течения COVID-19 варьируется от бессимптомной инфекции верхних дыхательных путей до тяжелой пневмонии, связанной с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5, 10]. Поскольку прогноз тяжести COVID-19 связан с возрастом и полом, были проведены исследования по изучению АПФ2 в зависимости от групповой принадлежности населения. Стало известно, что экспрессия АПФ2 снижается с возрастом и ее уровень у молодых людей выше, чем у пожилых, а у женщин выше, чем у мужчин [38]. Эти данные не соответствуют характеристике тяжелобольных пациентов с COVID-19, основную массу которых составляют мужчины пожилого возраста [8]. В другом исследовании, процент клеток, экспрессирующих АПФ2, был выше у мужчин, чем у женщин, однако выборка включала всего восемь случаев [29]. Возможно, высокий или низкий уровень экспрессии АПФ2 не является ключевым фактором, влияющим на прогноз пациентов с COVID-19.

В то же время в исследовании на мышах было обнаружено, что после введения S-белка SARS-CoV экспрессия АПФ2 в ткани легких была значительно снижена, и болезнь сопровождалась повышенной проницаемостью легочных сосудов и отеком легких [39]. В этом случае симптомы острого повреждения легких облегчались применением препаратов иАПФ/АРА.

Учитывая тот факт, что конфигурация S-белка в SARS-CoV и SARS-CoV-2 практически одинакова, интернализация АПФ2 с помощью SARS-CoV-2 может привести к снижению экспрессии АПФ2 на поверхности клеток и уменьшению процессов превращения ангиотензина II в ангиотензин 1-7. Действительно, увеличение общего соотношения “ангиотензин-II/ангиотензин-1-7” после интернализации АПФ2 может усугубить повреждение легочной ткани, первоначально вызванное SARS-CoV-2 (рисунок 1). В свою очередь, снижение экспрессии АПФ2 может способствовать хроническому нарушению легочной функции и усилению фиброза тканей, вплоть до развития ОРДС вследствие COVID-19.

Нарушение регуляции АПФ2 теоретически может ослаблять и его защитное действие на мио-

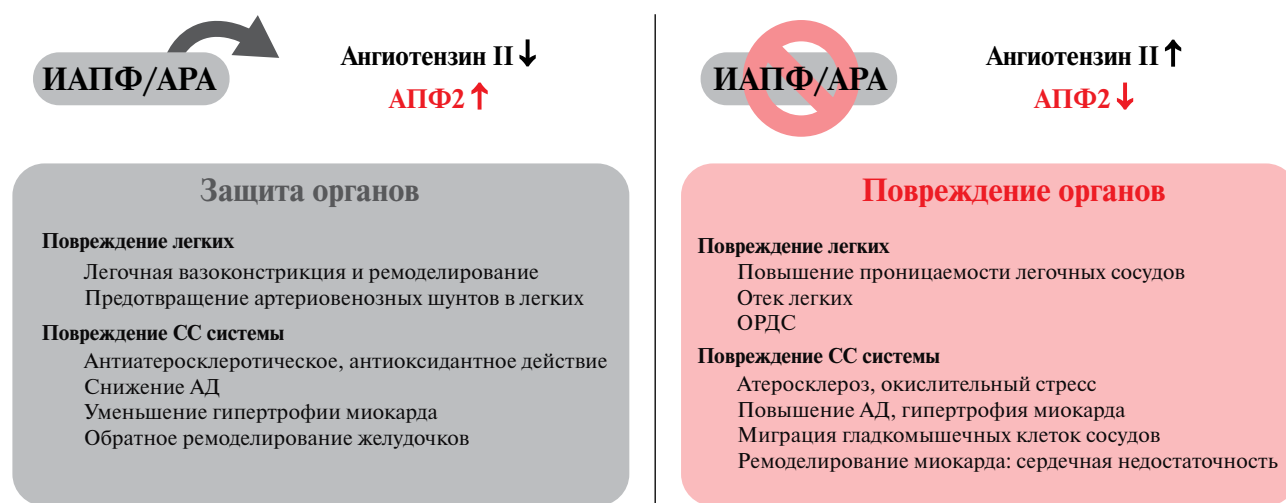


Рис. 2 Роль АПФ2 в защите органов.
Примечание: СС — сердечно-сосудистая.

кард при COVID-19 [40]. Ученые выяснили, что маркеры повреждения миокарда при COVID-19 повышаются и отражают дальнейшее развитие отрицательной динамики вплоть до летального исхода [41]. При патологоанатомическом исследовании образцов сердца умерших от атипичной пневмонии в 35% случаев было выявлено наличие вирусной РНК, что, в свою очередь, было связано со снижением экспрессии АПФ2 [42]. Введение рекомбинантного АПФ2 нормализует уровни ангиотензина II, экспрессируемого в сердце пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией [43]. Эти исследования поднимают вопросы о возможности использования рекомбинантного АПФ2 в восстановлении баланса РААС и потенциального предотвращения повреждения органов.

В совокупности все данные позволяют выделить ключевую роль АПФ2 в патогенезе COVID-19 — SARS-CoV-2 проникает в клетки организма человека посредством взаимодействия с АПФ2 и подавляет его экспрессию, вследствие чего фермент не способен оказывать защитное действие на органы (рисунок 2).

Роль иАПФ/АРА в COVID-19

Как неоднократно отмечалось, тяжелое течение COVID-19 наблюдается у пожилых пациентов мужского пола с ССЗ, осложненными инфарктом миокарда (ИМ) и кардиомиопатиями [44]. Блокаторы РААС доказали свою нефро- и кардиопротективную способность, а их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В исследовании “Quinapril Heart Failure” отмена квинаприла привела к прогрессирующему ухудшению состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью [45]. В исследовании TRED-HF (Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients

with recovered dilated cardiomyopathy) поэтапное прекращение медикаментозной терапии (включая ингибиторы РААС) привело к развитию дилатационной кардиомиопатии у пациентов с бессимптомным течением сердечной недостаточности и сохранной фракцией выброса левого желудочка [46]. Кроме того, ингибиторы РААС являются краеугольным камнем в терапии пациентов, перенесших ИМ. Было показано, что терапия иАПФ снижает раннюю смертность у пациентов с острым ИМ [45].

Ингибиторы АПФ подавляют образование ангиотензина II, а АРА — взаимодействие ангиотензина II с его рецепторами [25] (рисунок 1). Исследования показали, что иАПФ и АРА обладают способностью усиливать экспрессию АПФ2 в дополнение к их основному действию. Обнаружено, что при лечении АРА уровни ангиотензина I и ангиотензина II значительно повышаются, что индуцирует увеличение экспрессии АПФ2 и его активности в образовании ангиотензина 1-7, внося тем самым значительный вклад в защиту сердечно-сосудистой системы, мозга и почек [11].

Исследования на животных

В исследованиях на крысах обнаружено, что уровень АПФ2 после применения лизиноприла и лозартана возрастал в 4,7 и 2,8 раза, соответственно [11]. Другое исследование показало, что у крыс при сердечной недостаточности эналаприл может восполнять уровни экспрессии АПФ2 в левом желудочке [37]. После ИМ лозартан и олмесартан могут увеличивать экспрессию матричной РНК (мРНК) АПФ2 [37]. Примечательно, что у здоровых крыс лизиноприл повышает уровень мРНК АПФ2, тогда как активность АПФ2 остается на прежнем уровне. В то же время, при приеме лозартана одновременно увеличивается и экспрессия мРНК, и белковая активность АПФ2 [11]. В исследовании Thomas MC, et al. (2010) было обнаружено, что бло-

кирование РААС предотвращает атеросклероз у мышей с двойным нокаутом по АпоЕ/АПФ2 [47]. Это исследование послужило основой для лечения атеросклеротических поражений ингибиторами АПФ в сочетании с АПФ2. Противоречивые результаты были получены и в отношении эффектов отдельных препаратов группы АРА на экспрессию АПФ2 на уровне мРНК и белковых структур различных тканей (миокард, сосуды почек) [11].

Исследования на людях

В отличие от моделей на животных, исследований на людях относительно влияния ингибирования РААС на экспрессию АПФ2 немного [45]. Так, в исследовании пациентов с АГ, уровни ангиотензина 1-7 после начала лечения каптоприлом не изменялись; однако при монотерапии каптоприлом в течение 6 мес. уровни ангиотензина 1-7 увеличились [45]. В Японии в длительном когортном исследовании с участием пациентов с АГ уровни АПФ2 в моче были выше у тех пациентов, которые получали длительное лечение АРА олмесартаном, чем среди контрольных пациентов без лечения, но эта связь не наблюдалась при лечении иАПФ эналаприлом или другими АРА (лозартаном, кандесартаном, валсартаном и телмисартаном) [48]. В одном исследовании лечение иАПФ ассоциировалось с повышенными уровнями кишечной мРНК АПФ2, но данная связь не наблюдалась при лечении АРА [49]. При этом даже небольшие и кратковременные периоды нестабильного АД после изменения терапии ингибиторами РААС ассоциировались с большим сердечно-сосудистым риском [45].

Исследования при COVID-19

В недавнем исследовании в Китае, включавшем 1128 взрослых пациентов с АГ и COVID-19, в т.ч. 188 чел., принимавших иАПФ/АРА (средний возраст 64 года; 53,2% мужчин), и 940 не принимавших иАПФ/АРА (средний возраст 64 года; 53,5% мужчин), продемонстрировали более низкий риск смерти от COVID-19 пациентов, которые получали иАПФ/АРА, по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты [14]. 1 мая 2020г в журнале NEJM было опубликовано 3 статьи с данными исследований влияния ингибиторов РААС на течение COVID-19. Первая статья — это обзор результатов трех исследований, ни в одном из которых не было представлено доказательств вреда при продолжении использования иАПФ и БРА у пациентов с COVID-19 [15]. Вторая статья — это работа из Нью-Йоркского университета, где было проведено исследование 12594 пациентов с АГ, среди которых 5894 (46,8%) имели положительный тест на COVID-19, из них тяжелое течение COVID-19 было у 1002 чел. (17,0%). В результате оценки связи между лечением иАПФ/АРА и другими гипотензивными препаратами, и тяжестью COVID-19, оказалось, что ни один из исследованных препаратов не был связан со значительным увеличением риска

развития тяжелого течения COVID-19 [16]. В третьей статье на базе данных 169 больниц в Азии, Европе и Северной Америке была оценена связь между лечением иАПФ/АРА и смертностью в стационаре среди 8910 госпитализированных пациентов с COVID-19. В результате анализа не было обнаружено высокого риска внутрибольничной смерти, связанного с применением иАПФ (2,1 vs 6,1%; отношение шансов 0,33; 95% ДИ 0,20-0,54) или применением АРА (6,8 vs 5,7%; отношение шансов 1,23; 95% ДИ 0,87-1,74). Таким образом, данное исследование не подтвердило опасений относительно потенциально отрицательного влияния применения иАПФ/АРА на внутрибольничную смертность при ССЗ [17].

Важно учитывать и потенциально положительный эффект АРА на дыхательную систему. Обнаружено, что при остром повреждении легких происходит подавление альвеолярного АПФ2 [12]. Предполагается, что низкий уровень АПФ2 в альвеолах повышает локальный уровень ангиотензина II, что в свою очередь увеличивает альвеолярную проницаемость и способствует повреждению легких. Учитывая это, можно полагать, что увеличение экспрессии АПФ2 на фоне приема АРА играет защитную роль при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [50].

Подводя итог, следует отметить, что накопленные к настоящему времени данные показывают, что иАПФ/АРА повышают экспрессию и активность АПФ2 в организме, выполняя защитную роль в сердечно-сосудистой и легочной системах. Если иАПФ/АРА обладают способностью усиливать экспрессию и активность АПФ2 в легких, они могут играть двойную роль при COVID-19. С одной стороны, высокий уровень АПФ2 может увеличить восприимчивость клеток к SARS-CoV-2, с другой — активация АПФ2 может снизить степень острого повреждения легких, вызванное SARS-CoV-2. Стоит упомянуть, что по результатам некоторых исследований лечение с иАПФ/АРА может подавлять экспрессию АПФ2, но не оказывать существенного влияния на его активность.

Обсуждение

Таким образом, дисбаланс между АПФ1/ангиотензин-II/AT1R и АПФ2/ангиотензин-1-7/AT2R/рецепторы-MAS способствует патогенезу ОРДС и острой легочной недостаточности у пациентов с COVID-19. Поэтому разумно заключить, что восстановление баланса системы за счет ослабления действия АПФ1 и усиления действия АПФ2 путем приема иАПФ и АРА является ценной стратегией для минимизации вредного воздействия SARS-CoV-2 на легкие.

На вопрос о том, прекращать ли лечение иАПФ/АРА пациентам с COVID-19, международные медицинские общества, такие как Европейское общество кардиологов, Американская коллегия кардиологов,

Американская ассоциация кардиологов, Общество сердечной недостаточности Америки 17 марта 2020г опубликовали совместное заявление, в котором рекомендуют врачам и пациентам продолжить прием иАПФ или АРА, поскольку защитная роль АПФ2 для дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем подтверждается многочисленными исследованиями, в то время как повышенная опасность заражения остается гипотезой и не доказана [18-20]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 возможно повреждение сердечно-сосудистой системы, опосредованное активацией РААС, в то время как иАПФ/АРА блокируют РААС и защищают от инвалидизирующих осложнений. Из позиции Российского кардиологического общества по лечению иАПФ/БРА во время пандемии COVID-19: “Необоснованная отмена препаратов может привести к очень серьезным последствиям в национальном масштабе, существенно превышающим потенциальные риски, связанные с коронавирусной инфекцией” [21].

На основании имеющихся данных лечение ингибиторами РААС должно быть продолжено у неинфицированных пациентов в стабильном состоянии, подверженных риску или с подозрением на наличие COVID-19. Кроме того, любое нарушение контроля АД при АГ, которое может произойти при смене

препаратов, может оказаться рискованным в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, ИМ, инсульта, которые явно не являются гипотетическими. Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений [21].

Заключение

В условиях пандемии COVID-19 необходимо продолжить лечение иАПФ и АРА у пациентов, уже получающих их по показаниям, поскольку данные препараты снижают уровень повреждения легочной ткани, а также риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Результаты современных клинических исследований и рекомендации международных медицинских обществ дают основание считать, что, лечение иАПФ или АРА продолжает обеспечивать защиту сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с диагнозом COVID-19, в то время как негативные последствия приема ингибиторов РААС на тяжесть COVID-19 не доказаны.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (07 May 2020).
- WHO. The situation of COVID-19 in the WHO European Region. <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (07 May 2020).
- The Russian Government. Official information about coronavirus in Russia. <https://стопкоронавирус.рф> (07 May 2020). (In Russ.) Правительство России. Официальная информация о коронавирусе в России. <https://стопкоронавирус.рф> (07 May 2020).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important Lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 cases from the Chinese Center for disease control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *Lancet Digit Health*. 2020;2(4):e201-8. doi:10.1016/S2589-7500(20)30026-1.
- Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41:145-51. doi:10.46234/ccdcw2020.032.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, et al. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020. 2020.01.31.929042. doi:10.1101/2020.01.31.929042.
- Watkins J. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810. doi:10.1136/bmj.m810.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, et al. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMe2012924.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2008975.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. <https://www.escardio.org/Councils/Council-on->

- Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang (16 March 2020).
19. HFSA, ACC, AHA. Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> (20 March 2020).
20. ACC. COVID-19 Clinical Guidance For The Cardiovascular Care Team. <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf> (12 March 2020)
21. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutjunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cardiovascular system diseases in context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
22. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
23. Xu J, Sriramula S, Xia H, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. *Circ Res*. 2017;121(1):43-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.310509.
24. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505-53. doi:10.1152/physrev.00023.2016.
25. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005.
26. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
27. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
28. Serfozo P, Wysocki J, Guluva G, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyl oligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension*. 2020;75(1):173-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14071.
29. Chen L, Liu W, Zhang Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):313-9. doi:10.1080/22221751.2020.1725399.
30. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
31. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25726.
32. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
33. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;pii:S0006-291X(20)30339-9. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
35. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-63. doi:10.1126/science.abb2507.
36. Hofmann H, Geier M, Marzi A, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(4):1216-21. doi:10.1016/j.bbrc.2004.05.114.
37. Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
38. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*. 2012;30(2):375-83. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
39. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. doi:10.1038/nm1267.
40. Tan WSD, Liao W, Zhou S, et al. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;40:9-17. doi:10.1016/j.coph.2017.12.002.
41. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
42. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
43. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):805-19. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.064.
44. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4. doi:10.1001/jama.2020.4326.
45. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
46. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
47. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res*. 2010;107(7):888-97. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.219279.
48. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15-21. doi:10.1093/ajh/hpu086.
49. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693-705. doi:10.1007/s00726-014-1889-6.
50. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75:00-00. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.

COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций)

Карамнова Н. С., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

В настоящее время актуальность вопросов, связанных с питанием, обусловлена двумя весомыми причинами: повышением риска инфекционного заболевания COVID-19/Coronavirus и длительным пребыванием людей дома в условиях изоляции. В рамках первого блока рекомендации по здоровому питанию дополнены правилами личной гигиены, санитарно-гигиенической обработки пищевых продуктов, технологическими условиями приготовления пищи, оптимальности температурного режима хранения пищи и др., а по второму — поддержанием в целом ассортимента рациона здорового питания: от планирования закупки продуктов с более длительным сроком хранения до непосредственного соблюдения рекомендуемого состава, количества потребляемой пищи и режима питания. Последние направлены на контроль за развитием макро- и микронутриентных дефицитных состояний и профилактику алиментарно-зависимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, учитывая сопутствующие изоляции ограничения физической активности. В статье представлен обзор текущих

дополнений экспертов к рекомендациям по здоровому питанию, сформированных с учетом возникшей ситуации.

Ключевые слова: здоровое питание, COVID-19, рацион здорового питания, питание в условиях изоляции, питание при длительном пребывании в домашних условиях.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/05-2020

Рецензия получена 18/05-2020

Принята к публикации 21/05-2020



Для цитирования: Карамнова Н. С., Драпкина О. М. COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2576. doi:10.15829/1728-8800-2020-2576

COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines)

Karamnova N. S., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Currently, the relevance of nutritional issues is due to two significant reasons: an increased risk of COVID-19 infection and prolonged stay at home (self-isolation). As part of the first block, guidelines on healthy eating are supplemented by the rules of personal hygiene, sanitary-and-hygienic food processing, food technology, the proper storage temperature, etc, and of the second — by maintaining the healthy diet assortment: planning purchase products with long shelf life, complaining with the recommended composition, amount of food consumed and diet. The latter are aimed at monitoring the development of macro- and micronutrient deficiency and the prevention of nutrition-dependent risk factors for chronic noncommunicable diseases, given the low physical activity during self-isolation period. The article provides an overview of expert additions to the guidelines on healthy eating during the COVID-19 pandemic.

Key words: healthy diet, COVID-19, nutrition during isolation, nutrition during prolonged stay at home.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 06/05-2020

Revision Received: 18/05-2020

Accepted: 21/05-2020

For citation: Karamnova N. S., Drapkina O. M. COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2576. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2576

БАД — биологические активные добавки, COVID-19 — COVID-19 Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 997-76-50

[Карамнова Н. С.* — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Питание является одним из основных факторов, влияющим на здоровье человека. Рацион здорового питания оказывает мультикомпонентное протективное влияние на состояние здоровья и прогноз жизни человека в целом, что обосновывает приверженность к данному рациону в любых условиях существования. Именно рацион здорового питания создает условия для жизнедеятельности человека, обеспечивая оптимальное функционирование всех процессов в организме. Безусловно, здоровое питание не может быть защитой от проникновения инфекции в организм, однако именно сбалансированный и полноценный характер питания создает условия для формирования своевременного и адекватного иммунного ответа [1-4].

В связи с распространением в мире инфекционного заболевания COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2, введением во многих странах карантинных мер и возникшими у людей условиями длительной изоляции, стали более очевидными проблемы, которые отмечались и ранее, но затрагивали только отдельные группы пациентов и потому широко не освещались. Однако в настоящее время они стали практически жизнесохраняющими. В текущий момент актуальность вопросов, связанных с питанием, обусловлена двумя весомыми причинами:

- повышением риска развития инфекционного заболевания,
- длительным пребыванием людей дома.

В рамках первого блока рекомендации по здоровому питанию дополнены правилами личной гигиены, санитарно-гигиенической обработки пищевых продуктов, технологическими условиями приготовления пищи, оптимального температурного режима хранения пищи и др., а по второму — поддержанием в целом ассортимента рациона здорового питания: от планирования закупки продуктов с более длительным сроком хранения до непосредственного соблюдения рекомендуемого состава, количества потребляемой пищи и режима питания. Последние направлены на контроль за развитием макро- и микронутриентных дефицитных состояний и профилактику алиментарно-зависимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, учитывая сопутствующие изоляции ограничения двигательной активности.

Поэтому в связи с растущим распространением новой коронавирусной инфекции эксперты Всемирной организации здравоохранения и диетологических сообществ стали дополнять рекомендации по здоровому питанию актуальными для текущего момента правилами, расставляя необходимые акценты.

Прежде всего, это основы личной гигиены, гигиены жилища, санитарно-гигиенические правила поведения в общественных местах, дополнен-

ные вопросами безопасности пищевых продуктов. Так, эксперты более подробно информируют население о необходимости санитарной обработки сырых продуктов, гигиены кухонного пространства, соблюдения полного цикла технологии приготовления пищи, доведения блюда до состояния полной готовности и соблюдения температурного режима при хранении продуктов в течение длительного времени (рекомендуется заморозка не только продуктов, но и приготовленной пищи) [2-7]. В период повышенной эпидемиологической опасности рекомендуется питание, приготовленное в домашних условиях. Использование пищи из ресторанов, кафе и других предприятий общественного питания тоже возможно, но при соблюдении условий “бесконтактной” доставки с обеспечением безопасной температуры хранения продуктов и блюд в течение всего периода доставки (ниже 5° C или выше 60° C) [2].

Наибольшее внимание эксперты уделяют вопросам, связанным с соблюдением рациона здорового питания в условиях длительного пребывания дома, когда контакты с внешним миром и выходы из дома становятся вынужденно редкими, и возникает необходимость закупки продуктов на длительный срок. Это подразумевает планирование покупок и выбор продуктов длительного хранения, обладающих при этом высокой пищевой плотностью и являющихся оптимальными источниками питательных веществ для организма. В условиях длительного пребывания дома возрастают риски, связанные с нездоровым питанием и, в первую очередь, с недостаточным потреблением овощей и фруктов в сыром виде, а также с высоким потреблением продуктов глубокой технологической обработки. Поэтому эксперты ориентируют потребителя на продукты длительного хранения, которые отвечают требованиям рациона здорового питания и, что еще немаловажно, являются экономически доступными. Это, прежде всего, корнеплоды, все виды капусты, бобовые, корни — корень сельдерея, имбирь. Из фруктов — это яблоки, бананы, все цитрусовые. Замороженные овощи и фрукты — хорошая альтернатива свежим продуктам. При необходимости использования консервированных продуктов эксперты акцентируют внимание на видах продукции с минимальным содержанием соли и сахара. И, конечно же, актуальным является более внимательное отношение к срокам хранения закупаемой продукции, а также приготовленной пищи, которую эксперты советуют замораживать и использовать позже [2-7].

Следующий акцент эксперты делают на профилактику алиментарно-зависимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Условия длительной изоляции часто сопровождаются не только нарушением характера питания, но и ре-

жима, когда уменьшаются интервалы между основными приемами пищи, дополняемые “перекусами”, “чаем со сладостями”, увеличением порции потребляемой пищи и, как следствие, увеличением энергетической нагрузки рациона, что при сниженной физической активности способствует развитию алиментарно-зависимых факторов риска. Поэтому акцент рекомендаций направлен на усиление контроля за пищевым поведением: потреблением адекватного количества пищи, отсутствием избыточного потребления соли, добавленного сахара, насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот, алкоголя, соблюдением режима питания, а также адекватного питьевого режима [2-7].

Еще одним акцентом, на который обращают внимание эксперты, является риск формирования дефицитных состояний, вызванных и однообразным типом питания, и редкими выходами из дома. Эксперты отмечают необходимость ежедневного контроля за потреблением некоторых нутриентов. В первую очередь, это касается белка животного и растительного, присутствие которого в рационе обязательно и крайне необходимо для функционирования иммунной системы. Потребность в белке меняется в зависимости от физиологического состояния, в среднем рекомендуется не менее 0,83г белка на 1 кг массы тела, что составляет 58г в день для взрослого весом в 70 кг [5]. Второй важный пункт — обеспеченность витамином D. Лучшим источником витамина D является солнце, однако во время карантина или самоизоляции получить достаточное количество солнечного света для удовлетворения потребностей сложно. Поэтому людям, которые не могут выходить на улицу, рекомендуется отдавать предпочтение пище, богатой витамином D (лосось, сардины, яйца, печень, обогащенные витаминами молочные продукты, грибы, обработанные ультрафиолетом) и рассмотреть возможность ежедневного приема витамина D. Рекомендуемое потребление витамина D составляет: 15 мкг/сут. для взрослых (старше 18 лет), детей (1-17 лет) и беременных; 10 мкг/сут. для детей (до 11 мес.). При наличии доступа к открытому окну, саду или балкону, рекомендуются короткие периоды (15-30 мин) ежедневного пребывания на солнце [5]. Британская ассоциация диетологов рекомендует прием витамина D для взрослых в дозе 10 мкг/сут. [3].

Возможная проблема недоедания в условиях изоляции среди некоторых групп пациентов рассмотрена в рекомендациях британских коллег [3]. Эксперты, предоставляют советы по характеру питания и питьевому режиму для пациентов с сахарным диабетом, целиакией, язвенным колитом, пищевой аллергией, для беременных женщин и детей [3].

Эксперты British Dietetic Association информируют население о некорректной информации о био-

логически активных добавках (БАД), активно рекламируемых во время распространения инфекции COVID-19, обращая внимание на то, что прием этих препаратов может быть опасен для здоровья, и настоятельно советуют не принимать новые БАДы без назначения врача [3]. Эксперты подчеркивают, что “никакие функциональные продукты питания или добавки не помешают инфицироваться COVID-19/Coronavirus” и “никакие БАДы не способны “повышать” иммунную систему сверх нормального уровня”, и приводят доводы доказательной медицины о том, что “правильное сбалансированное питание способствует нормальному функционированию иммунной системы” [2-4, 8].

“Какой рацион питания повышает иммунитет?” — самый частый вопрос, который сейчас адресуют диетологам во всем мире. Разнообразие питательных веществ основа протективного рациона питания. Диета с высоким потреблением пищевых волокон, витаминов, минералов, пробиотиков и пребиотиков, по-прежнему, является приоритетной в сохранении здоровья. Это рацион, богатый овощами, фруктами, ягодами, орехами, семенами, листовой салатной зеленью, крупами (предпочтительно цельнозерновыми), растительными маслами и молочными продуктами с низким содержанием жира и адекватный по уровню белка. Следует обязательно ограничивать потребление соли, добавленного сахара и транс-изомеров жирных кислот, содержание которых очень характерно для продуктов глубокой технологической переработки, таких как колбасные изделия, мясные деликатесы, сладкие напитки, пикантные закуски, продукты быстрого приготовления [1, 3, 7, 9-11].

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее микробиологически активных экосистем организма и играет ключевую роль в иммунологическом статусе. Как пробиотики (естественным образом содержащиеся в кисломолочных продуктах), так и пребиотики (олигосахариды, содержащиеся в овощах, фруктах, крупах и являющиеся естественной питательной средой для микрофлоры) оказывают положительное воздействие на систему “желудочно-кишечный тракт-иммунитет” [2, 4, 7, 8]. Потребление алкоголя оказывает неблагоприятный эффект на иммунную систему, ослабляя ее и снижая способность организма противостоять инфекции, независимо от употребляемого количества [2].

COVID-19 и грудное вскармливание — еще одна из самых часто возникающих тем, требующих ответов экспертов. “Да” — отвечают специалисты. Грудное вскармливание допускается по желанию женщины с COVID-19 при обязательном соблюдении правил личной гигиены (использовать респираторную маску, мыть руки до и после кормления ребенка, обрабатывать поверхности бытового пространства) [2, 3].

Отдельно обсуждаются вопросы, не связанные напрямую с рационом здорового питания, но плотно с ним ассоциированные. Это вопросы достаточности питания, а вернее — продовольственной безопасности. Как пандемия влияет на продовольственные системы, продовольственную безопасность и условия существования сельского хозяйства? Эксперты FAO (Food and Agriculture Organization) констатируют стабильность ситуации. Возникающие в отдаленных регионах задержки поставки продуктов связаны с узкими местами в логистике. На данный момент трудностей с продовольствием нет. По мнению экспертов FAO, проблемы могут возникнуть в нехватке удобрений, ветеринарных препаратов. Есть временные затруднения среди рыбных и тепличных хозяйств по причине снижения спроса на свежие продукты, приостановки работы ресторанов и комбинатов школьного питания [12].

Практически все рекомендации по питанию в условиях пандемии COVID-19 заканчиваются тем, что период изоляции — это отличный повод отработать навыки рациона здорового питания всеми членами семьи, совместно планировать меню и покупки продуктов, вдохновиться и опробовать новые полезные рецепты блюд или приготовить то, что ранее было невозможно ввиду нехватки времени — к примеру, приготовить бездрожжевую закваску для

хлеба, а затем наполнить дом ароматом свежей выпечки [2-7].

В заключение несколько слов о том, потеряют ли свою актуальность дополнения к рекомендациям по здоровому питанию после окончания пандемии COVID-19 и периода самоизоляции? Конечно — нет! Они останутся актуальными для лиц, которые вынуждены длительно находиться дома по разным причинам. Это и пациенты, находящиеся на длительном лечении, и пациенты в период реабилитации с ограничением выхода из дома, и пожилые люди. Ситуация с инфекцией привлекла внимание экспертов к этой проблеме, которая ранее касалась только изолированных групп населения, и способствовала формированию и обновлению рекомендаций по здоровому питанию с учетом соблюдения пациентами изоляционного режима. В итоге, медицинские работники многих специальностей, специалисты медицинской профилактики и социальные работники получили актуализированные рекомендации по здоровому питанию для лиц, длительно пребывающих в условиях самоизоляции.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Official website of the World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (по состоянию на 5.05.2020).
2. Official website of the World Health Organization. Food and nutrition tips during self-quarantine. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine#recipes> (состояние от 5.05.2020).
3. Official website of the British Dietetic Association. COVID-19 / Coronavirus — Advise for the General Public. https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html?dm_i=1 (по состоянию на 5.05.2020).
4. Official website of the Harvard Medical School of Harvard University. How to boost your immune system? <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/how-to-boost-your-immune-system> (по состоянию на 5.05.2020).
5. Official website of the European Food Information Council. 10 tips to eat healthy during quarantine or isolation (COVID-19). <https://www.eufic.org/en/healthy-living/article/10-tips-to-eat-healthy-during-quarantine-or-isolation-covid-19> (по состоянию на 5.05.2020).
6. Official website of the Australian Heart Foundation. Five hearty eating tips for home isolation. <https://www.heartfoundation.org.au/news/five-hearty-eating-tips-for-home-isolation> (по состоянию на 5.05.2020).
7. Official website of the Heart Research Institute. Healthy eating in isolation <https://www.hri.org.au/health/your-health/nutrition/healthy-eating-in-isolation> (по состоянию на 5.05.2020).
8. Official website of the Kerry Health and Nutrition Institute. COVID Isolation: Expert Advice for your Nutrition and Health. <https://khni.kerry.com/news/covid-isolation-expert-advice-for-your-nutrition-and-health/> (по состоянию на 5.05.2020).
9. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015. ISBN 978 92 4 154902 8.
10. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2012. ISBN 978 92 4 150483 6.
11. Guidelines: Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children. Geneva.: World Health Organization, 2018. (Draft issued for public consultation in May 2018). [https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/666752/files/Draft%20WHO%20SFA-TFA%20guidelines_04052018%20Public%20Consultation\(1\).pdf](https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/666752/files/Draft%20WHO%20SFA-TFA%20guidelines_04052018%20Public%20Consultation(1).pdf) (по состоянию на 5.05.2020).
12. Official website of the Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations. Novel Coronavirus (COVID-19). Answers to frequently asked questions. COVID-19 pandemic — impact on food and agriculture. COVID-19 and food safety. <http://www.fao.org/2019-ncov/q-and-a/en/> (по состоянию на 5.05.2020).

Курение табака и COVID-19: старый враг в новом облики. Обзор текущей научной литературы

Гамбарян М. Г., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

В работе обобщены имеющиеся на настоящий момент научные факты, посвященные взаимосвязям курения табака, потребления электронных сигарет и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease-19). Проанализированы социально-демографические особенности пациентов с COVID-19 и сопутствующие заболевания, которые указывают на возможную связь между курением и развитием заболевания. Показаны результаты последних крупных метаанализов, свидетельствующих о повышенном риске прогрессирования, развития тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19 у курильщиков, а также у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, для которой курение является ведущим фактором риска. Предполагается, что курение табака и потребление электронных сигарет вызывает дозозависимую активацию рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 — рецептора проникновения в клетку вируса, что может объяснить более высокий риск развития тяжелого COVID-19 у курильщиков и вейперов. Отмечается некоторая противоречивость в интерпретации данных, основанная на наблюдениях относительно низкой распространенности курения среди пациентов с COVID-19 по сравнению с таковой в популяции, которая, в частности, была связана

с некачественным сбором информации о курении, но, тем не менее, послужила основанием для гипотезы о протективном воздействии никотина в отношении COVID-19. Необходимо дальнейшее изучение вопроса, с большим числом независимых исследований, однако пока очевидно, что курение связано с прогрессированием и неблагоприятным исходом COVID-19.

Ключевые слова: курение, COVID-19, коронавирусная инфекция, курение табака, потребление электронных сигарет, вейпы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/06-2020

Рецензия получена 03/06-2020

Принята к публикации 05/06-2020



Для цитирования: Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом облики. Обзор текущей научной литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3):2604. doi:10.15829/1728-8800-2020-2604

Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications

Gambaryan M. G., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review summarizes the current data on the relationship of tobacco smoking, e-cigarette use and the novel coronavirus infection COVID-19. The socio-demographic characteristics of patients with COVID-19 and associated diseases, which indicate a possible relationship between smoking and the disease, are analyzed. Recent large meta-analyses demonstrating the increased risk of progression, the development of severe complications and adverse outcomes of COVID-19 in smokers, as well as in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for which smoking is a leading risk factor, are shown. It is believed that tobacco smoking and e-cigarette use causes dose-dependent activation of the angiotensin-converting enzyme-2 receptor, by which virus penetrates to host cell. This may explain the higher risk of complicated COVID-19 in smokers and vapers. There is conflicting data because some studies showed some relatively low smoking prevalence among patients with COVID-19 compared with general population. This, in particular, was associated with poor-quality data collection about smoking, but, nevertheless, was the basis for hypotheses about the protective effect of nicotine against COVID-19. This issue needs further large independent studies, but it is clear so far that smoking is associated with the progression and adverse outcomes of COVID-19.

Key words: smoking, COVID-19, coronavirus infection, tobacco smoking, e-cigarette use, vapes.

Relationships and Activities: none.

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mgambar@mgnicpm.com

Received: 01/06-2020

Revision Received: 03/06-2020

Accepted: 05/06-2020

For citation: Gambaryan M. G., Drapkina O. M. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2604. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2604

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mgambar@mgnicpm.com

Тел.: +7 (926) 526-93-64

[Гамбарян М. Г.* — к. м. н., руководитель Отдела центр профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645; Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, ДИ — доверительный интервал, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОР — относительный риск (отношение рисков), ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, $\alpha 7nAChR$ — $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы), CDC — Centre for Disease Control (Центр по контролю и профилактике заболеваний США), COVID-19 — COroNaVirus Disease-19 (коронавирусная болезнь 2019 года), EVALI — E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (поражение легких, вызванное потреблением вейпов и электронных сигарет), FDA — Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), hACE2 — human recombinant soluble Angiotensin converting enzyme 2 (человеческий рекомбинантный растворимый АПФ-2), MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome CoronaVirus (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома), NL638 — Neuroligin (nl638 нейрוליгин), SARS — Severe Acute Respiratory Syndrome (тяжелый острый респираторный синдром), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома).

Введение

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease-19, коронавирусная болезнь 2019) привела мировое здравоохранение к всеобщей мобилизации, и выдвинула новые проблемы для ученых и медицинских работников во всем мире [1].

COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром, вызванный новым штаммом коронавируса — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), имеющим некоторое сходство с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома — SARS-CoV, 2003, и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome CoronaVirus), 2012 [2].

Ежедневно публикуется новая информация о заболевании, появляются факты о новых его проявлениях, о которых ранее не подозревали, предлагаются новые схемы лечения, пишутся и переписываются рекомендации. Ученые всего мира пытаются выяснить, как справиться с этим вирусом, и естественно, что все аспекты, связанные с болезнью, всесторонне изучаются.

COVID-19 поражает дыхательную систему и легкие. Поэтому вполне естественно, что изучение связи между курением табака и потреблением электронных сигарет, с одной стороны, и развитием COVID-19, с другой, представляется крайне актуальной задачей, хотя в этом аспекте имеется довольно много противоречивой информации.

Цель настоящей работы — обобщить имеющиеся на настоящий момент научные факты относительно курения табака и потребления электронных сигарет, как потенциальных факторов риска, связанных с развитием новой коронавирусной инфекции.

В работе проанализированы статьи, систематические обзоры, метаанализы, а также препринты статей и результаты наблюдательных исследований, в которых изучали взаимосвязи между курением табака, потреблением электронных сигарет и COVID-19, опубликованные в базе данных MEDLINE с января по конец мая 2020г.

Социально-демографические особенности пациентов COVID-19

Исследования показывают, что мужчины и женщины примерно в равных долях заражаются SARS-CoV-2, но у мужчин, значительно чаще, чем у женщин, наблюдается тяжелое течение и неблагоприятные исходы заболевания. Уровень смертности у мужчин также значительно выше, чем у женщин. Такая же тенденция отмечалась и при инфекциях,

вызванных другими коронавирусами (SARS-CoV, MERS-CoV) [2-7].

В качестве возможного объяснения этой разницы выдвигается гипотеза полового диморфизма, более высокой распространенности курения среди мужчин по сравнению с женщинами и лучшее соблюдение правил личной гигиены женщинами. Половой диморфизм врожденного и приобретенного иммунитета объясняется иммуностимулирующим действием эстрогенов и иммунодепрессивным действием тестостерона, а также содержанием в X-хромосоме большего количества генов, кодирующих белки иммунного ответа, по сравнению с Y-хромосомой [8]. Еще одно предположение заключается в том, что мужчины курят чаще, чем женщины: так, в Китае курят 52,9% мужчин и только 2,4% женщин [3, 7].

По результатам вышеуказанных исследований складывается впечатление, что COVID-19 в основном поражает людей среднего и пожилого возраста [2-5]. В Китае и в Италии средний возраст госпитализированных пациентов с COVID-19 был >50 лет. Данные Центра по контролю и профилактике заболеваний США — CDC (Centre for Disease Control), показали, что COVID-19 поражает молодых людей чаще, чем предполагалось ранее — пациенты в возрасте до 45 лет в США составляли более трети всех заболевших, и каждый пятый из них нуждался в госпитализации. Эксперты связывают подобное развитие событий с популярностью электронных сигарет и вейпинга среди молодых людей, как факторов, способных ухудшить состояние инфицированных.

В исследованиях, проведенных в Китае и Италии (по данным на 13 апреля 2020г), показано, что уровень летальности у пациентов с COVID-19 увеличивается с возрастом, составляя 8,0% среди пациентов 70-79 лет и 14,8% у пациентов ≥80 лет в Китае, и 9,7% среди пациентов 70-79 лет и 21,4% у лиц ≥80 лет в Италии [2, 8].

В британском исследовании, включавшем данные 17 млн взрослых пациентов Национальной службы здравоохранения Великобритании, были изучены факторы, связанные с госпитальной летальностью от COVID-19; было показано, что вероятность летального исхода от COVID-19 была выше у мужчин — отношение рисков (ОР)=1,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,88-2,10, а также среди пожилых и социально-уязвимых слоев населения (оба с сильным градиентом). Риск летальности был выше у темнокожих по сравнению с пред-

ставителями белой расы: с поправкой на возраст и пол $OR=2,17$; 95% ДИ: 1,84-2,57; с поправкой на все факторы $OR=1,71$; 95% ДИ: 1,44-2,02; и у лиц азиатского происхождения: с поправкой на возраст $OR=1,95$; 95% ДИ: 1,73-2,18; с поправкой на все факторы $OR=1,62$; 95% ДИ: 1,43-1,82 [9].

Факторы риска и сопутствующие заболевания

По данным метаанализов [10] наиболее распространенными заболеваниями у госпитализированных пациентов с COVID-19 были артериальная гипертензия (16,4%), другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (12,1%), сахарный диабет (СД) (7,9%) и курение (7,6%), а также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наличие сопутствующих заболеваний значительно повышало риск неблагоприятного прогноза COVID-19 [2-5].

Согласно данным уже упомянутого британского исследования [9], наличие сопутствующих заболеваний было связано с более высоким риском летальности от COVID-19: для СД (в т.ч. неконтролируемого) — $OR=2,36$; 95% ДИ: 2,18-2,56, для тяжелой бронхиальной астмы — $OR=1,25$; ДИ: 1,08-1,44. Аналогичные данные были получены для респираторных заболеваний, ССЗ, заболеваний печени, инсульта/деменции, других неврологических заболеваний, снижения функции почек, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, волчанка или псориаз) и других иммуносупрессивных состояний. Наличие злокачественных заболеваний крови, выявленных <5 лет назад, втрое повышало риск летальности от COVID-19, если же заболевание диагностировано >5 лет назад, то риск возрастал двукратно. Другие злокачественные новообразования (в основном те, что были диагностированы за последние годы), также повышали риск летального исхода от COVID-19 [9].

Курение и повышенный индекс массы тела рассматривались как факторы, ассоциированные со смертностью от COVID-19, однако анализ был затруднен из-за большого количества пропущенных данных, которые автоматически квалифицировались как отсутствие фактора риска. Тем не менее, была показана связь высокого уровня летального исхода от COVID-19 с более высокой степенью ожирения (индекс массы тела >40): с поправкой на все факторы ($OR=2,27$; 95% ДИ: 1,99-2,58). Курение, как в настоящее время, так и в прошлом было связано с более высоким риском летальности в моделях, скорректированных по возрасту и полу, однако при включении в модель хронических респираторных заболеваний и степени социальной деградации эта связь нивелировалась [9].

Стоит отметить, что многие сопутствующие заболевания, в т.ч. ХОБЛ, рак легких и ССЗ являются болезнями, связанными с потреблением табака.

Курение табака и COVID-19

В ранних наблюдениях китайских исследователей показано, что COVID-19 наносит удар по дыхательной и сердечно-сосудистой системам, а курение, которое повышает риск респираторных инфекций, ХОБЛ, ССЗ и СД, ослабляет иммунную систему, делает пациентов более уязвимыми в отношении COVID-19, усугубляет тяжесть течения болезни и ухудшают прогноз [3, 11].

Эти исследования показали, что среди пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 доля курильщиков составляла 16,9%, доля бывших курильщиков — 5,2%, а среди пациентов с более легкими симптомами доля курящих в настоящее время составляла 11,8%, а бывших курильщиков — 1,3%. Кроме того, среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, либо среди тех, кто нуждался в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в интенсивной терапии, либо среди тех, кто умер, 25,5% курили в настоящее время, а 7,6% курили в прошлом. В то же время, среди курящих 12,4% пациентов нуждались в ИВЛ, в интенсивной терапии, либо умерли, а среди никогда не куривших таковых было всего 4,7% [3].

По данным Liu W, et al., в группе пациентов, у которых COVID-19 прогрессировала, доля пациентов с курением в анамнезе была достоверно выше, чем в группе выздоровевших: 27,3% vs 3,0% ($\chi^2=9,291$, $p=0,018$). Наличие фактора курения в анамнезе в 14 раз увеличивало вероятность прогрессирования заболевания у инфицированных SARS-Cov-2 с отношением шансов (ОШ)=14,28; 95% ДИ: 1,58-25,00 ($p=0,018$) [12].

В опубликованном в журнале TID — Tobacco Induced diseases (Заболевания, вызванные табаком) за март 2020г систематическом обзоре “COVID-19 и курение” проанализированы 5 исследований, представляющих данные о статусе курения пациентов, инфицированных COVID-19. Анализ показал, что у курильщиков в 1,4 раза чаще имелись серьезные симптомы COVID-19 — $OR=1,4$; 95% ДИ: 0,98-2,00; более того, курильщики примерно в 2,4 раза чаще поступали в отделение интенсивной терапии, нуждались в ИВЛ или умирали по сравнению с некурящими: $OR=2,4$; 95% ДИ: 1,43-4,04 [13].

В противовес этой работе, в предварительном метаанализе Lippi G, et al. было показано, что активное курение не является значимым предиктором тяжести COVID-19, несмотря на заметную тенденцию к повышению риска заболевания. Работа, как и предыдущая, включала 5 исследований, часть из которых совпадала с публикациями из предыдущего анализа [14]. Однако приведенные данные были скудными и результаты в представленном анализе не были скорректированы с учетом других потенциально важных факторов, включая пол, возраст и сопутствующие заболевания.

Опубликованный недавно метаанализ, основанный на 15 исследованиях, показал, что у пациентов с ХОБЛ риск тяжелого течения COVID-19 составлял 63%, и был выше, чем у пациентов без ХОБЛ (33,4%): ОР=1,88; 95% ДИ: 1,4-2,4. Кроме того, наличие ХОБЛ в анамнезе ассоциировалось с более высоким уровнем летальности от COVID-19, который достигал 60%. Исследование также показало, что у 22% курильщиков и у 46% бывших курильщиков имелись тяжелые осложнения COVID-19. У курящих в настоящее время вероятность возникновения серьезных осложнений COVID-19 была в 1,45 раза выше, чем у бывших курильщиков и никогда не куривших; у курильщиков был и более высокий уровень летальности (38,5%) [15].

В другом систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований, включавших в общей сложности 11590 пациентов с COVID-19 и изучавших связь курения и прогрессирования COVID-19, было показано, что у 29,8% пациентов с анамнезом курения наблюдались осложнения по сравнению с 17,6% некурящих. Метаанализ выявил, что курение ассоциировано с осложнениями COVID-19 (ОШ=1,91; 95% ДИ: 1,42-2,59, $p=0,001$) — у курильщиков более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [16].

В метаанализе, включавшем 8910 пациентов с COVID-19 на трех континентах, Mehra MR, et al., продемонстрировали, что курение в настоящее время является независимым фактором риска летальности у госпитализированных пациентов (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,29-2,47) [17]. На сегодняшний день это самые крупные исследования, посвященные связи курения и COVID-19.

Однако у врачей и исследователей вызывал сомнение тот факт, что доля курящих среди госпитализированных пациентов была относительно низкой по сравнению с распространенностью курения в популяции. Например, в 10 исследованиях, проведенных в Китае, частота курения среди госпитализированных пациентов варьировала от 3,8% до 14,6%, тогда как среди китайского населения она составляет 27,7% (52,1% среди мужчин и 2,7% среди женщин). Низкая распространенность курения среди госпитализированных пациентов наблюдалась также в Корее и в США [16]. Анализ совокупных данных 11 исследований выявил относительно низкую частоту курения в настоящее время по сравнению с ожидаемой, скорректированной по полу и возрасту [18].

Причины этому могут быть самые разные и пока глубоко не изучались. Например, среди заболевших — большинство представители старшего возраста, а среди них распространенность курения в разы ниже, чем среди более молодых. Самые банальные причины — некачественно собранные данные о статусе курения, что было показано

в обзоре, включающем 67 наблюдательных исследований из разных стран. В 11 исследованиях не были указаны источники информации о статусе курения, а 52 исследования содержали большое количество пропущенных данных по статусу курения, которые автоматически причислялись к категории некурящих [19].

Следует учитывать, что все наблюдения собирались в условиях нарастающей эпидемии, когда регистрация различных факторов риска не является приоритетом. Кроме того, пациенты с тяжелыми симптомами COVID-19 могли отказаться от курения практически накануне госпитализации и, таким образом, быть зарегистрированными как “бывшие курильщики” несмотря на то, что, по определению Всемирной организации здравоохранения, бывшими считаются курильщики, бросившие курить минимум 6 мес. назад. В результате достоверной разницы между курильщиками/бывшими курильщиками и никогда не курившими в отношении положительных результатов тестирования SARS-CoV-2 не наблюдалось, также не было обнаружено различий в необходимости госпитализации по поводу заболевания. Только в 3 исследованиях “удовлетворительного” качества риск развития тяжелой формы COVID-19 у нынешних курильщиков был выше по сравнению с никогда не курившими: ОР=1,37; 95% ДИ: 1,07-1,75 ($p=0,01$). Результаты по смертности от COVID-19 среди нынешних и бывших курильщиков по сравнению с никогда не курившими, согласно данным этих 3 исследований, оказались противоречивыми [19]. Эти противоречия не остались незамеченными и сразу же послужили поводом для самых разнообразных спекуляций, в т.ч. и в средствах массовой информации, несмотря на подробный анализ экспертами и доказательства несостоятельности этих доводов [20]. Так, тут же стала обсуждаться теория о протективной роли никотина в отношении развития COVID-19.

Роль АПФ-2 в происхождении COVID-19

Вопрос о том, увеличивает или уменьшает курение сигарет риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжесть развивающегося острого респираторного синдрома, важен для понимания биологических механизмов, оценки риска, лечения этого заболевания и разработки рекомендаций для общественного здоровья. Потребителями табака во всем мире являются >1,1 млрд чел. [21], а COVID-19, вызываемый коронавирусом SARS-CoV-2, — это глобальная пандемия, затрагивающая большинство стран и территорий мира, поэтому важность изучения взаимосвязи между SARS-CoV-2 и курением не вызывает сомнений. В отсутствие весомых эпидемиологических исследований к диспуту подключаются молекулярные биологи и нейрофизиологи.

Взаимосвязь между курением и инвазивностью SARS-CoV-2 в действительности сложная и противоречивая. Ранее считалось, что курение снижает активность рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [22], через который, как теперь известно, SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина. Однако позднее было показано, что курение сигарет повышает активность этого рецептора, обеспечивая связывание и коронавируса SARS-CoV, вызывающего SARS, и респираторного коронавируса человека NL638 и, тем самым, повышает риск развития коронавирусной инфекции [23, 24].

В работе Smith JC, et al. указывается на высокий уровень рецепторов АПФ-2 в дыхательных путях и эпителиальных клетках полости рта у курильщиков в отличие от никогда не куривших или бывших курильщиков. Авторы также обнаружили, что курение табака (выраженное в пачках/лет) вызывает зависимую от дозы активацию рецепторов АПФ-2, что продолжительное курение увеличивает экспрессию гена, кодирующего рецептор АПФ-2, и что отказ от курения приводит к снижению активности рецепторов АПФ-2 в легких. Методом многофакторной линейной регрессии было подтверждено, что курение в анамнезе является значимым предиктором уровня экспрессии гена рецептора АПФ-2 даже при коррекции на возраст, пол, расовую принадлежность и индекс массы тела пациента. По мнению авторов, эти результаты могут частично объяснить, почему курильщики особенно предрасположены к тяжелой форме инфекции SARS-CoV-2 и почему отказ от курения может снизить восприимчивость к коронавирусу. Кроме того, как утверждают авторы, активация рецепторов АПФ-2 при прекращении курения может быть обратимой [25].

В исследовании Leung JM, et al. впервые продемонстрировано повышение экспрессии гена рецептора АПФ-2 в дыхательных путях у курильщиков и пациентов ХОБЛ, что согласуется с результатами других исследований. Уровень экспрессии гена рецептора АПФ-2 достоверно коррелирует с показателями функции дыхания и обратно пропорционален уровню объема форсированного выдоха в 1-ю секунду. Статус курения также был в значительной степени связан с экспрессией гена рецептора АПФ-2: у курящих в настоящее время наблюдалась значительно более высокая экспрессия гена, чем у никогда не куривших, а у бывших курильщиков уровень экспрессии был между таковым у нынешних курильщиков и у лиц, никогда не куривших. Данные получены из 3 разных когортных исследований, что указывает на их надежность и возможность экстраполяции на популяцию [26]. Таким образом, активация АПФ-2 рецепторов может предрасполагать людей к повышенному риску коронавирусной инфекции, когда этот

рецептор используется для проникновения вируса в эпителиальные клетки. Это может частично объяснить повышенный риск вирусной инфекции дыхательных путей у активных курильщиков и вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ. Выявленные доза-эффект зависимости в указанных выше исследованиях имеют важное значение для оценки причинно-следственных связей.

Терапевтические перспективы

Считается, что рецептор АПФ-2, являясь молекулой адгезии для SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, может быть потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения развития фатальных инфекций. Выяснить, так ли это и что с этим делать — первостепенная задача исследователей. Если виновником худших исходов у курильщиков в этой пандемии является повышенная регуляция рецептора АПФ-2 в эпителии дыхательных путей, растворимый АПФ-2 может быть терапевтическим решением, считают ученые. Monteil V, et al. показали, что человеческий рекомбинантный растворимый АПФ-2 (hrsACE2) снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в инфицированных клетках Vero-E6 в 1000-5000 раз [27], а в модельных системах блокирует вызываемые SARS-CoV-2 инфекции органоидов клеток почек и сосудов. В настоящее время hrsACE2 находится на второй стадии испытания в Европе в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04335136). Будет ли такая терапия полезна для курильщиков и пациентов с ХОБЛ, у которых активность рецептора АПФ-2 в дыхательных путях повышена, а течение COVID-19 тяжелое с неблагоприятным прогнозом, еще предстоит определить. Однако данные о статусе курения должны собираться во всех выявленных случаях COVID-19, считают ученые.

“Никотиновая” гипотеза

В защиту теории о протективной роли никотина в отношении развития COVID-19 была выдвинута так называемая “никотиновая” гипотеза происхождения COVID-19. Эта гипотеза происхождения COVID-19 строится исключительно на основании наблюдений, указывающих на относительно низкую распространенность курения среди больных COVID-19 по сравнению с популяцией [28]. Авторы этой гипотезы выступают против общепринятой теории о значении усиленной регуляции АПФ-2 при повышенной восприимчивости к коронавирусу или тяжести COVID-19, утверждая, что активация АПФ-2, возможно, защищает от повреждения тканей, вызванного SARS-CoV-2. Возможные нейробиологические механизмы развития воспаления и большинство клинических характеристик тяжелого COVID-19 авторы пытаются объяснить нарушением регуляции холинергической

противовоспалительной системы. Они выдвигают гипотезу о том, что вирус может проникать в организм через нейроны обонятельной системы и что частицы вируса, в силу их возможного генетического родства с геномом нейротоксина змеиного яда, взаимодействуют с $\alpha 7$ -ацетилхолиновыми рецепторами ($\alpha 7$ nAChR), блокируя действие холинергического противовоспалительного пути, нарушая его способность контролировать и регулировать иммунный ответ. Это, в свою очередь, приводит к развитию цитокинового шторма, острой воспалительной реакции с поражением легких, острому респираторному дистресс-синдрому, нарушениям коагуляции и полиорганной недостаточности. Согласно данной гипотезе, COVID-19 вообще может оказаться заболеванием никотиновой холинергической системы, а никотин — потенциальным средством избавления от него. Согласно этим предположениям, никотин может поддерживать или восстанавливать функцию холинергической противовоспалительной системы и, таким образом, контролировать иммунный ответ и предотвращать вышеупомянутые реакции. Никотиновая гипотеза выдвигалась и в исследовании французских авторов [29]. Однако это только гипотеза, не подтвержденная какими-либо экспериментами и, тем более, клиническими доказательствами. Эксперты уже признали доводы, на которых эта гипотеза основана, несостоятельными [20].

Примечательно, что ведущие авторы обеих вышеуказанных публикаций имеют историю сотрудничества с табачной индустрией (<https://tobaccotactics.org/search-results/?q=Konstantinos%20Farsalinos>, https://exposetobacco.org/news/flawed-covid19-studies/#_ftn1 https://exposetobacco.org/news/flawed-covid19-studies/#_ftn1).

Потребление электронных сигарет

Все вышесказанное относится и к электронным системам доставки никотина — электронным сигаретам и продуктам нагревания табака, таким, как Iqos. Потребление электронных сигарет, вейпов, продуктов нагревания табака и других электронных продуктов доставки никотина, а также кальянов столь же опасно с точки зрения инфицирования SARS-CoV-2 и развития тяжелых последствий COVID-19, как и курение [30]. Электронные сигареты содержат такие химические вещества, как пропиленгликоль, глицерин и ароматизаторы, и эти химические вещества способны проникать глубоко в легочную ткань, повреждая ее, что опасно при инфекции COVID-19, также поражающей паренхиму легких [30].

Использование электронных сигарет подавляет активность генов иммунного и воспалительного ответа в клетках слизистых верхних дыхательных путей, причем, даже в большей степени, чем куре-

ние табачных изделий [31]. Поэтому независимо от того, производят ли курительные устройства пар или дым, они опасны с точки зрения развития инфекционного воспалительного поражения легочной ткани, как и обычные сигареты, и поэтому их нельзя рассматривать как “менее опасные” альтернативы курению [32].

Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) связывают “помолодевшую” статистику случаев COVID-19 в США с популярностью электронных сигарет и вейпинга среди молодых людей, как фактора, способного ухудшить состояние инфицированных. Приблизительно каждый 4-й подросток в США потребляет электронные сигареты, и FDA уже объявило подростковое использование этих продуктов общенациональной эпидемией, а CDC предупреждает об угрожающем жизни заболевании вейпингом под названием EVALI — “поражение легких, вызванное потреблением вейпов и электронных сигарет”. Поскольку доказано, что не только курение, но и вейпинг опасны для легких и дыхательных путей, эксперты считают, что потребление электронных сигарет, также может усугублять симптомы COVID-19 [33].

Возможность того, что вейпинг вызывает воспаление легких при инфекции SARS-CoV-2, все еще остается гипотетической, учитывая, что до настоящего времени ни в одном из эпидемиологических исследований нет указаний о распространенности вейпинга среди пациентов с COVID-19. Одна из причин — невысокая распространенность потребления электронных сигарет среди населения и, в частности, среди наиболее пожилой его части. В Китае из 10233 чел. в 5 городах в 2018г только 0,9% потребляли электронные сигареты в течение последних 30 сут., а среди лиц ≥ 65 лет — только из 0,2% vs 1,5% в возрастной группе 15-24 лет [4]. В США в 2016г из 32931 взрослого, включенного в национальное обследование состояния здоровья, 1,0% людей >65 лет были постоянными потребителями электронных сигарет по сравнению с 4,6% в возрастной группе 18-44 лет [34]. С одной стороны, пожилые пациенты чаще, чем молодые, попадающие в больницу с тяжелыми формами COVID-19, с меньшей вероятностью потребляют электронные сигареты. С другой стороны, у молодых возрастных групп, заболевание может протекать легко или вообще бессимптомно, и тогда никто не будет определять ни потребление электронных сигарет, ни наличие коронавирусной инфекции в условиях ограниченных ресурсов. Необходим качественный сбор данных, в т.ч. у амбулаторных пациентов с легкими формами COVID-19. Вполне возможно, что потребление электронных сигарет, подобно курению табака, может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания.

Заключение

Все имеющиеся в настоящее время факты свидетельствуют о том, что многое о COVID-19 еще неизвестно и многое еще предстоит понять, в т.ч. и роль курения в развитии и течении болезни. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение вопроса, с большим числом независимых исследований, без участия табачной промышленности и производителей электронных сигарет, с качественными данными и анализом с корректировкой результатов и учетом других факторов, потенциально значимых для прогрессирования заболевания. Кроме того, необходима регулярная регистрация статуса курения и потребления электронных сигарет во всех регистрах и клинических историях болезни. Однако уже сейчас очевидно, что курение связано с прогрессированием и тяжелыми исходами COVID-19. Как основной фактор риска бронхолегочных, сердечно-сосудистых, онкологических и других хронических заболеваний, курение делает пациентов более восприимчивыми и более уязвимыми в отношении развития COVID-19, усугубляя тяжесть болезни и ухудшая прогноз.

Кроме того, курение и потребление электронных сигарет способствуют распространению инфек-

ции: процесс курения подразумевает, что пальцы и, возможно, зараженные сигареты, соприкасаются с губами, что увеличивает вероятность передачи вируса через рот, а кальяны, нередко способствуют распространению разного рода инфекций, и не только коронавирусов. Даже при использовании одноразовых мундштуков, которые, тоже далеко не стерильные и не всегда в наличии, есть еще шланги, внутри которых активно размножаются разного рода бактерии и вирусы, включая туберкулезную палочку и COVID-19 [35].

Таким образом, несмотря на все противоречия, имеющиеся сведения достоверно подтверждают следующее: курение табака опасно и вредно для здоровья, в особенности в условиях глобальной вирусной пандемии, и на сегодняшний день нет каких-либо доказательств, свидетельствующих о том, что курение защищает от COVID-19. По рекомендациям экспертов, отказ от курения — неотъемлемая часть борьбы с COVID-19.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak <https://www.who.int>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi:10.1111/all.14238.
- Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139:715-23. doi:10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- Cattaruzza MS, Zagà V, Gallus S, et al. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature *Acta Biomed*. 2020;91(2):106-12. doi:10.23750/abm.v91i2.9624.
- The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv preprint* doi:10.1101/2020.05.06.20092999.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e35. PMID: PMC7096724.
- Lawrence H, Hunter A, Murray R, et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza—Systematic review. *J Infect*. 2019;79(5):401-6. doi:10.1016/j.jinf.2019.08.014.
- Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 2020;133(9):1032-8. doi:10.1097/CM9.0000000000000775.
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. doi:10.18332/tid/119324.
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;S0953-6205(20)30110-2. doi:10.1016/j.ejim.2020.03.014.
- Alqahtani J, Oyelade T, Aldahir A, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2020;15(5):e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
- Patanavanich R, Glantz S. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020;ntaa082, doi:10.1093/ntr/ntaa082.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J*. 2020. doi:10.1183/13993003.01589-2020.
- Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. (version 3) *Qeios*. 2020; ID: UJR2AW.4 doi:10.32388/UJR2AW.4.
- Gilmore A. Review of: Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. 2020; ID: 37F3UD Open Access CC BY Cite. doi:10.32388/37F3UD.

21. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Data. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
22. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(5):R895-R906.5. doi:10.1152/ajpregu.00099.2018.
23. Wang J, Luo Q, Chen R, et al. Susceptibility analysis of COVID-19 in smokers based on ACE2. Preprints. 2020;2020030078. doi:10.20944/preprints202003.0078.v.
24. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med.* 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841.
25. Smith JC, Sheltzer JM. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.03.28.01367.
26. Leung J M, Yang Ch X, Tam A, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 55(5):200068. doi:10.1183/13993003.00688-2020.
27. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004.
28. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system, *Toxicol Rep.* 2020;7:658-63. doi:10.1016/j.toxrep.2020.04.012.
29. Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for COVID-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios.* 2020; doi:10.32388/FXGQSB.2.
30. Miyashita L, Suri R, Dearing E, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur Respir J.* 2018;51(2): 1701592. doi:10.1183/13993003.01592-2017.
31. Martin EM, Clapp PW, Rebuli ME, et al. E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311(1):L135-44. doi:10.1152/ajplung.00170.2016.
32. McAlinden KD, Sohal SS, Sharma P. There can be smoke without fire: warranted caution in promoting electronic cigarettes and heat not burn devices as a safer alternative to cigarette smoking. *ERJ Open Research.* 2019;5:00114-2019. doi:10.1183/23120541.00114-2019.
33. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1589-98. doi:10.1056/NEJMoa1915314.
34. Bao W, Xu G, Lu J, et al. Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016. *JAMA.* 2018;319(19):2039-41. doi:10.1001/jama.2018.4658.
35. Information note on COVID-19 and NCDs-WHO, 23 March 2020. (In Russ.) Информационная записка: COVID-19 и НИЗ-ВОЗ, 23 марта 2020г. <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-and-ncds>.

