

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX 2,6
SCOPUS 0,8



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

 @CardiovascularTherapyPrevention

№ 6, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Национальное
общество
профилактической
кардиологии

Российское кардиологическое
общество

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 2,623
импакт-фактор 1,310

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: 8 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 6'2020 Часть 1

Главный редактор

Погосова Н. В. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Карпов Ю. А. (Москва, Россия)

Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Комаров А. Л. (Москва, Россия)

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Бадтиева В. А. (Москва, Россия)

Бойцов С. А. (Москва, Россия)

Бубнова М. Г. (Москва, Россия)

Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)

Васюк Ю. А. (Москва, Россия)

Воробьева Н. М. (Москва, Россия)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)

Галявич А. С. (Казань, Россия)

Глезер М. Г. (Москва, Россия)

Горбунов В. М. (Москва, Россия)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)

Концевая А. В. (Москва, Россия)

Мамедов М. Н. (Москва, Россия)

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)

Недогода С. В. (Волгоград, Россия)

Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)

Подзолков В. И. (Москва, Россия)

Скрипникова И. А. (Москва, Россия)

Таратухин Е. О. (Москва, Россия)

Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

Главный редактор (2002-2020)

Оганов Р. Г. (Москва, Россия)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (996) 866 93 04

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

www.roscardio.ru

National Science Society
of Cardiovascular Prevention
and Rehabilitation

Russian Society of Cardiology

**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 2,623
Impact-factor 1,310

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 — 8 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 6'2020 Part 1

Editor-In-Chief

Pogosova N. V. (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Drapkina O. M. (Moscow, Russia)

Karpov Yu. A. (Moscow, Russia)

Shalnova S. A. (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Komarov A. L. (Moscow, Russia)

Editorial Assistant

Minina Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Badtieva V. A. (Moscow, Russia)

Boytsov S. A. (Moscow, Russia)

Bubnova M. G. (Moscow, Russia)

Buziashvili Yu. I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu. A. (Moscow, Russia)

Vorobiova N. M. (Moscow, Russia)

Gabinskiy Ya. L. (Ekaterinburg, Russia)

Galyavich A. S. (Kazan, Russia)

Glezer M. G. (Moscow, Russia)

Gorbunov V. M. (Moscow, Russia)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk, Russia)

Kontsevaya A. V. (Moscow, Russia)

Mamedov M. N. (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu. (Moscow, Russia)

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D. V. (Moscow, Russia)

Nedogoda S. V. (Volgograd, Russia)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow, Russia)

Podzolkov V. I. (Moscow, Russia)

Skripnikova I. A. (Moscow, Russia)

Taratukhin E. O. (Moscow, Russia)

Tolpygina S. N. (Moscow, Russia)

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg, Russia)

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editor-In-Chief (2002-2020)

Rafael G. Oganov (Moscow, Russia)

Editorial office address

Petroverigsky per. 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Tel. +7 (996) 866 93 04

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

www.roscardio.ru

Содержание

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Гелесханова Ю. Н., Сарыбаев А. Ш., Романова Т. А., Джумагулова А. С.
Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией

5

Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А., Джафарова З. Б.

Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

12

Ишемическая болезнь сердца

Назаров А. М., Толпыгина С. Н., Болодурина И. П.
Анализ и оценка результатов оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца по электронным данным о медицинских услугах

18

Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла

24

Хроническая сердечная недостаточность

Нуритдинов Н. А., Камилова У. К.

Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью

31

Приверженность лечению

Бунова С. С., Жернакова Н. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А.

Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

38

Факторы риска

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Мягкова М. А., Драпкина О. М.

Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза

43

Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В., Сергеева О. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю., Кудрявцева В. Д.

Фенотипы преждевременного и благоприятного сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом профиля факторов риска и признаков дисплазии соединительной ткани

49

Мнение по проблеме

Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I

57

Contents

Original articles

Arterial hypertension

Polupanov A. G., Zalova T. B., Geleskhanova Yu. N., Sarybaev A. Sh., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S.
Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 levels with ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Osadchiy K. K., Gataulin R. G., Oganessian K. A., Jafarova Z. B.

Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients

Ischemic heart disease

Nazarov A. M., Tolpygina S. N., Bolodurina I. P.
Analysis and evaluation of healthcare delivery to patients with coronary artery disease using PC-based medical data

Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Feshchenko D. A.

Endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with chronic total occlusion and high surgical risk

Chronic heart failure

Nuritdinov N. A., Kamilova U. K.

Effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure

Adherence to treatment

Bunova S. S., Zhernakova N. I., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A.

Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients

Risk factors

Skripnikova I. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Myagkova M. A., Drapkina O. M.

Association of cardiovascular and fracture risks in women without clinical manifestations of atherosclerosis

Evseveva M. Ye., Eremin M. V., Rostovtseva M. V., Sergeeva O. V., Fursova E. N., Rusidi A. V., Galkova I. Yu., Kudryavtseva V. D.

Phenotypes of early and favorable vascular aging in young people depending on the risk factors and presence of connective tissue dysplasia

Opinion on a problem

Safaryan A. S., Sargsyan V. D.

Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I

Клинические исследования и регистры

Погосова Н. В., [Оганов Р. Г.], Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А., Осипова И. В., Антропова О. Н., Поздняков Ю. М., Салбиева А. О., Лельчук И. Н., Гусарова Т. А., Гомыранова Н. В., Сказин Н. А., Kotseva K. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V

Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Акимкин В. Г., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Лерман О. В., Макоевеева А. Н., Окшина Е. Ю., Кудряшов Е. В., Кляшторный В. Г., Смирнов А. А., Фомина В. С. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения

Клинические случаи

Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Насытко А. Д. Трансмиокардиальный мышечный ход: возможности неинвазивной диагностики и тактика ведения

Воробьева О. В., Гималдинова Н. Е., Ласточкин А. В. Клинико-морфологический случай атеросклеротической гангрены кишечника

Обзоры литературы

Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения

Бубнова М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики

Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е., Черник Т. А., Токмачев Е. В., Летникова Ю. Б. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды

Информация

Clinical studies and registers

67 Pogosova N. V., [Oganov R. G.], Boytsov S. A., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Kursakov A. A., Osipova I. V., Antropova O. N., Pozdnyakov Yu. M., Salbieva A. O., Lelchuk I. N., Gusarova T. A., Gomyranova N. V., Skazin N. A., Kotseva K. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey

79 Drapkina O. M., Karpov O. E., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Akimkin V. G., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Zagrebelskiy A. V., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Kudryashov E. V., Klyashorny V. G., Smirnov A. A., Fomina V. S. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes

Clinical cases

89 Chepurnenko S. A., Shavkuta G. V., Nasytko A. D. Myocardial bridging: non-invasive diagnostics and management

92 Vorobieva O. V., Gimaldinova N. E., Lastochkin A. V. Atherosclerotic gangrene of the intestine: a case report

Literature reviews

94 Drapkina O. M., Kim O. T. Epigenetics of obesity

101 Bubnova M. G. Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs

109 Budnevsky A. V., Kravchenko A. Ya., Tokmachev R. E., Chernik T. A., Tokmachev E. V., Letnikova Yu. B. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure

117 Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life

Information

126



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертонией

Полупанов А. Г.¹, Залова Т. Б.², Гелесханова Ю. Н.², Сарыбаев А. Ш.¹, Романова Т. А.¹, Джумагулова А. С.¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. М. Миррахимова. Бишкек;

²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б. Н. Ельцина. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель. Изучение ассоциации ультразвуковых характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий с концентрацией фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных эссенциальной гипертонией.

Материал и методы. Обследованы 117 больных с эссенциальной гипертонией в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст 55,8±7,5 лет), в т.ч. 42 женщины и 75 мужчин. Всем больным были проведены исследования: сбор антропометрических показателей (измерение роста, веса, индекса массы тела, окружности талии), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, определение биохимических показателей крови (уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации формуле CKD-EPI, липидного спектра), ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы "ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ", г. Новосибирск (Россия).

Результаты. По результатам дуплексного сканирования сонных артерий выделяли 3 группы пациентов. В 1 группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными АСБ, во 2 — 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (>50% участков), в 3 группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности нестабильными АСБ. Оказалось, что концентрация ФНО-α у пациентов 3 группы с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, составив 10,51±2,23 пг/мл, была значительно выше, чем у пациентов 1 группы — 7,26±0,64 пг/мл (p<0,001)

и 2-й группы — 8,93±0,98 пг/мл (p<0,001). Аналогичные результаты получены в отношении ИЛ-10. Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что концентрация ФНО-α является независимым фактором, ассоциированным с наличием нестабильных АСБ — относительный риск 2,72; 95% доверительный интервал 1,44-5,15 (p<0,02), причем уровень ФНО-α >10 пг/мл в ~8 раз повышал риск их нестабильности.

Заключение. Повышение уровня ФНО-α >10 пг/мл с высокой специфичностью (95%) ассоциировалось с наличием "ранимых" нестабильных АСБ в сонных артериях.

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, фактор некроза опухоли-альфа, ультразвук, нестабильные атеросклеротические бляшки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/11-2019

Получена рецензия 22/11-2019

Принята к публикации 06/08-2020



Для цитирования: Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Гелесханова Ю. Н., Сарыбаев А. Ш., Романова Т. А., Джумагулова А. С. Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2287. doi:10.15829/1728-8800-2020-2287

Association of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 levels with ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension

Polupanov A. G.¹, Zalova T. B.², Geleskhanova Yu. N.², Sarybaev A. Sh.¹, Romanova T. A.¹, Dzhumagulova A. S.¹

¹M. M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy. Bishkek; ²B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study the association of ultrasound characteristics of carotid atherosclerotic plaques (ASPs) with the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNFα) and interleukin-10 (IL-10) in patients with essential hypertension.

Material and methods. The study included 117 patients (men, 75; women, 42) with essential hypertension aged 40 to 75 years (mean age, 55,8±7,5 years). All patients underwent anthropometric measurements (height, weight, body mass index, waist circumference), assessment of

blood pressure and heart rate, blood tests (levels of glucose, creatinine with the calculation of glomerular filtration rate using CKD-EPI equation, lipid profile), duplex ultrasound of the carotid arteries. Also, the blood concentration of TNFα and IL-10 by the enzyme-linked immunosorbent assay using CYTOKIN-STIMUL-BEST (Novosibirsk, Russia) kit was determined.

Results. According to the results of carotid duplex ultrasound, 3 groups of patients were identified. Group 1 included 48 patients with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: polupanov_72@mail.ru

Тел.: +996 550-554-598

[Полупанов А. Г. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4621-3939, Залова Т. Б. — ассистент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0003-0311-6810, Гелесханова Ю. Н. — к.м.н., ассистент кафедры терапии № 2, ORCID: 0000-0003-0633-0249, Сарыбаев А. Ш. — д.м.н., профессор, зав. отделением горной медицины, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Романова Т. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3788-9168, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-7533-211X].

homogeneous hyperechoic ASPs; group 2 — 56 patients with dominant hyperechoic ASPs (>50% of areas); group 3 — 13 patients with anechoic, unstable, low-density ASPs. TNF α concentration in group 3 patients, amounting to 10,51 \pm 2.23 pg/ml, was significantly higher than in patients of group 1 (7,26 \pm 0,64 pg/ml ($p<0,001$)) and group 2 (8,93 \pm 0,98 pg/ml ($p<0,001$)). Similar results were obtained for IL-10. The logistic regression showed that the TNF α concentration is an independent factor associated with unstable ASPs (relative risk, 2,72; 95% confidence interval 1,44-5,15 ($p<0,02$)). It was also revealed that TNF α >10 pg/ml increased the risk of ASP instability by ~8 times.

Conclusion. An increase in TNF α >10 pg/ml with a high specificity (95%) was associated with vulnerable unstable carotid ASPs.

Key words: essential hypertension, tumor necrosis factor- α , ultrasound, unstable atherosclerotic plaques.

Relationships and Activities: none.

Polupanov A. G.* ORCID: 0000-0002-4621-3939, Zalova T. B. ORCID: 0000-0003-0311-6810, Geleskhanova Yu. N. ORCID: 0000-0003-0633-

0249, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Romanova T. A. ORCID: 0000-0003-3788-9168, Dzhmagulova A. S. ORCID: 0000-0002-7533-211X.

*Corresponding author:
polupanov_72@mail.ru

Received: 13/11-2019

Revision Received: 22/11-2019

Accepted: 06/08-2020

For citation: Polupanov A. G., Zalova T. B., Geleskhanova Yu. N., Sarybaev A. Sh., Romanova T. A., Dzhmagulova A. S. Association of tumor necrosis factor- α and interleukin-10 levels with ultrasound characteristics of atherosclerotic plaques in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2287. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2287

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМТ — индекс массы тела, ОР — относительный риск, ОСА — общая сонная артерия, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

В настоящее время доказано, что вероятность возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий главным образом обусловлена наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Очень часто такие АСБ являются бессимптомными до того момента, когда они становятся причиной инфаркта миокарда, либо инсульта, т.к. не вызывают гемодинамически значимого сужения просвета сосуда [1]. Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о том, что не степень стеноза, а структура АСБ является более важным триггером тромбоэмболических осложнений [2]. При этом увеличиваются свидетельства того, что воспалительные процессы играют важную роль в развитии нестабильных атеросклеротических поражений и связанных с ними осложнений [3]. Субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке, характерный для атеросклероза и опосредуемый цитокинами, в частности, фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкином-10 (ИЛ-10), дестабилизирует АСБ и способствует ее разрыву путем активации протеолитических ферментов (матричных металлопротеиназ), которые вызывают деградацию коллагеновых структур сосудистой стенки. Поэтому в дополнение к оценке морфологических характеристик АСБ в последних исследованиях особое внимание уделяется изучению воспалительной активности АСБ, в частности, уровня сывороточных цитокинов, что помогает выявлять нестабильные атеросклеротические поражения и идентифицировать “уязвимых пациентов” [4].

Выявление потенциально опасных нестабильных АСБ является непростой задачей. В частно-

сти, признанный “золотой стандарт” диагностики ишемической болезни сердца и оценки состояния сосудов — коронароангиография — не позволяет охарактеризовать консистенцию АСБ, толщину и прочность ее покрышки, что значительно снижает прогностическую ценность исследования. Поэтому ведутся исследования по изучению возможности использования различных инструментальных и лабораторных методов и их комбинаций для оценки стабильности АСБ. Перспективными, однако очень затратными и трудоемкими признаются радионуклидные методы диагностики, внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ультразвук высокого разрешения является одним из неинвазивных методов диагностики атеросклероза, а также позволяет оценить морфологию атеросклеротических поражений [5]. Однако по данным доплерографического исследования сложно судить о выраженности интимального воспаления и метаболическом статусе АСБ.

Поэтому изучение взаимосвязи морфологических изменений АСБ, определяемых неинвазивно (ультразвук высокого разрешения, позитронно-эмиссионная томография и др.) с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов представляется очень актуальным, при этом следует отметить, что исследования по данному вопросу крайне немногочисленны.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации ультразвуковых характеристик АСБ сонных артерий с концентрацией ФНО- α и ИЛ-10 у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ).

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели были обследованы 117 больных ЭГ в возрасте 40–75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ лет), в т.ч. 42 женщины и 75 мужчин. В исследование не включали пациентов с вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт или эпизод нестабильной стенокардии за <6 мес. до включения в исследование, больных с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (III функциональный класс и выше), имеющих печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания, а также острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед. до включения в исследование.

Всем больным были проведены общеклинические исследования: измерение роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; определение биохимических показателей крови — уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом его почечного клиренса по формуле СКД-ЕРІ, фибриногена, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛНП и ХС ЛВП, соответственно) и триглицеридов (ТГ); ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, а также определение концентрации ФНО- α и ИЛ-10 сыворотки крови.

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (Всемирная организация здравоохранения, 1986). Для определения наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом ИМТ по Кетле: вес (кг)/рост (м^2). Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли ОТ на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении пациента сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA (“Beckman”, США); концентрацию ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedewald [6]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ХС ЛВП}$. Уровень фибриногена определялся методом Клаусса.

Для определения концентрации ФНО- α и ИЛ-10 проводилась пункция локтевой вены в положении сидя утром натощак. После чего в течение первых 4 ч после пункции выполнялось центрифугирование полученной крови с отделением сыворотки. Выделенная сыворотка в количестве 1 мл разливалась в пробирки “Erpendorf”. Собранные образцы, согласно инструкции, в течение 24 ч при температуре +6° С находились в холодильнике, после чего перемещались в морозильный шкаф “GDF — 6385” (Германия), где хранились при температуре -86° С до проведения лабораторной процедуры тестирования.

Определение концентрации ФНО- α и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем

фирмы “ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ”, г. Новосибирск (Россия).

Состояние сонных артерий исследовали на ультразвуковом сканере Philips iE33 xMatrix (США). Общую сонную артерию (ОСА) сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на электрокардиограмме. При дуплексном сканировании каротидного бассейна определяли бифуркацию брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы ОСА, бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной и наружной сонной артерий с обеих сторон.

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от АСБ, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения максимальная ТИМ составляла поперечный размер АСБ, ТИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. АСБ считалось локальное увеличение ТИМ >1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии, согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов [7]. Степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру “референтного” сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр сонной артерии на уровне максимального сужения (использовались критерии рандомизированного исследования European Carotid Surgery Trialists) [8].

Для описания структурных характеристик АСБ использовалась классификация Gray-Weale AC, et al. [9], согласно которой выделяется 5 типов АСБ: I — анэхогенные, низкой ультразвуковой плотности АСБ; II — преимущественно гипоэхогенные, средней плотности АСБ (>50% участков средней плотности); III — преимущественно эхогенные (>50% участков); IV — однородные гиперэхогенные АСБ; V — неклассифицированные бляшки, АСБ с кальцинозом.

При оценке эхогенности структурных компонентов АСБ за условный эталон принималась эхогенность просвета сосуда и эхогенность адвентиции. Гипоэхогенный компонент АСБ считался сопоставимым с эхогенностью просвета сосуда, компонент средней плотности — с эхогенностью прилежащих мышечных тканей, гиперэхогенный компонент — превосходил адвентицию по плотности.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального Центра Кардиологии и терапии имени академика М. М. Миррахимова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика больных ЭГ
с различными типами АСБ (дисперсионный анализ ANOVA)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
n	48	56	13	-
Возраст, лет	58,2±8,0	57,9±6,1	60,6±3,4	нд
Пол, м (%)	33 (68,7%)	37 (66,0%)	5 (38,4%)	1,2-3<0,05
САД, мм рт.ст.	166±21	167±31	157±21	нд
ДАД, мм рт.ст.	100±11	97±14	94±9	нд
ИМТ, кг/м ²	30,4±4,9	30,3±4,6	30,4±3,8	нд
Ожирение, п (%)	28 (58,3%)	27 (48,2%)	6 (46,1%)	нд
ОТ, см	102±11	103±10	101±7	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,85	5,27±1,12	5,93±2,83	нд
ОХС, ммоль/л	5,12±1,05	5,05±1,20	6,11±1,08	1,2-3<0,01
ТГ, ммоль/л	1,91±0,73	1,86±0,61	3,67±1,65	1,2-3<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,84±0,12	0,89±0,15	0,93±0,33	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,36±0,91	3,39±1,02	3,48±1,24	нд
Фибриноген, мг/л	4232±1286	4355±1218	4662±1270	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79±22	96±30	79±22	нд
КБС, п (%)	24 (50%)	29 (51,7%)	6 (46,1%)	нд

Примечание: p — значимость различий, нд — недостоверно; ДАД — диастолическое артериальное давление, КБС — коронарная болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и Лилефорса. Для оценки различий между 3-мя группами использовался дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом и попарным сравнением групп с помощью LSD-теста. Для оценки прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов и цитокинов в развитии нестабильности АСБ использовался метод логистической регрессии. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Для описания структурных характеристик АСБ и определения локальных гемодинамических дефектов использовали общепринятую классификацию Gray-Weale AC, et al. [9]. При этом выделяли 3 группы пациентов. В 1-ю группу были включены 48 пациентов с однородными гиперэхогенными бляшками (IV тип по Gray-Weale), во 2-ю — 56 больных с преимущественно гиперэхогенными АСБ (III тип по Gray-Weale), в 3-ю группу вошли 13 пациентов с анэхогенными, низкой ультразвуковой плотности АСБ или с преимущественно гипоэхогенными средней плотности АСБ (I и II тип по Gray-Weale). Кальцинированные бляшки (V тип по Gray-Weale) были выявлены у 3 пациентов, однако ввиду малочисленности группы они не были включены в исследование.

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты выделенных групп значимо не различались между собой по возрасту, уровню систолического и диастолического АД, ИМТ, ОТ и частоте ожирения ($p > 0,05$). Следует отметить, что в 1-ой и 2-ой группах преобладали мужчины, а в 3-й группе — женщины

($p < 0,05$). При анализе биохимических показателей в сравниваемых группах оказалось, что у пациентов 3-й группы регистрировались значимо более высокие уровни ОХС ($p < 0,01$) и ТГ ($p < 0,001$). По содержанию фибриногена, уровню скорости клубочковой фильтрации, а также частоте коронарной болезни сердца выделенные группы оказались сопоставимыми ($p > 0,05$) (таблица 1).

При анализе взаимосвязи уровней цитокинов с ультразвуковыми характеристиками АСБ были получены следующие результаты. Концентрация ФНО-α у пациентов 3-й группы, имеющих ультразвуковые признаки нестабильности АСБ, составив $10,51 \pm 2,23$ пг/мл, была значимо выше, чем у пациентов 1-й группы ($7,26 \pm 0,64$ пг/мл, $p < 0,001$) и 2-й группы ($8,93 \pm 0,98$ пг/мл, $p < 0,001$), т.е. больных без ультразвуковых признаков нестабильности АСБ. Аналогичные результаты получены в отношении ИЛ-10: уровень ИЛ-10 у больных 3-й группы составил $17,1 \pm 5,3$ пг/мл, и оказался значимо выше в сравнении с пациентами 1-й ($14,7 \pm 3,5$ пг/мл, $p < 0,025$) и 2-й групп ($14,4 \pm 2,7$ пг/мл, $p < 0,017$) (рисунки 1).

Для обнаружения независимых предикторов, ассоциирующихся с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ, был проведен логистический регрессионный анализ. Для этого была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной использовалось наличие ультразвуковых признаков нестабильности АСБ (т.е. принадлежность к 3-й группе), а в качестве независимых переменных тестировались известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. пол

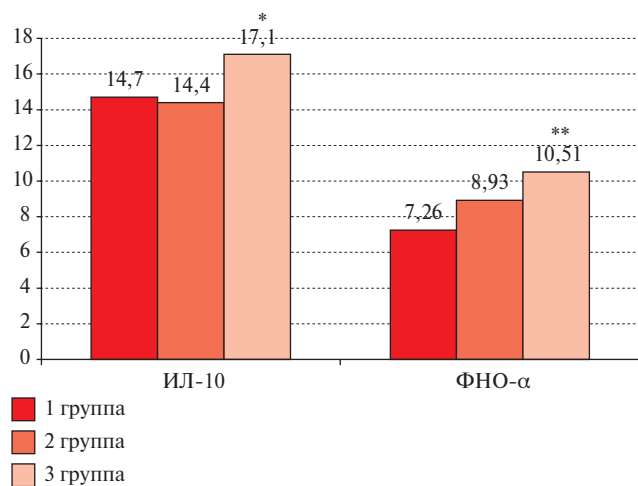


Рис. 1 Концентрация цитокинов у пациентов с различными типами АСБ.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ (по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп).

Факторы, ассоциированные с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ

Показатели	ОР	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,20	1,03-1,38	<0,02
Пол, жен	0,31	0,05-2,09	нд
САД, мм рт.ст.	0,97	0,92-1,04	нд
ДАД, мм рт.ст.	1,03	0,91-1,17	нд
ИМТ, кг/м ²	0,98	0,72-1,35	нд
ОТ, см	0,92	0,80-1,06	нд
Глюкоза, ммоль/л	1,19	0,67-2,10	нд
ОХС, ммоль/л	1,84	0,77-4,37	нд
ТГ, ммоль/л	4,05	1,90-8,64	<0,001
ФНО-α, пг/мл	2,72	1,44-5,15	<0,002
ИЛ-10, пг/мл	0,97	0,76-1,24	нд

Примечание: p — значимость различий, нд — недостоверно; ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Предсказательная способность концентрации ФНО-α в отношении нестабильности АСБ

Показатель	ФНО-α >10 пг/мл n=20	ФНО-α <10 пг/мл n=97	ОШ, 95% ДИ
Нестабильная АСБ	7 (35%)	6 (6,2%)	7,82 (2,37-25,8)
Стабильная АСБ	13 (65%)	91 (93,8%)	p<0,001
Se, %	54	-	
Sp, %	87	-	
PV(+), %	35	-	
PV(-), %	94	-	

Примечание: ОШ — отношение шансов, Se — чувствительность, Sp — специфичность, PV(+) — прогностическая значимость положительного результата, PV(-) — прогностическая значимость отрицательного результата.

и возраст, а также концентрация ФНО-α и ИЛ-10 (таблица 2).

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциированными с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ, являются: возраст — относительный риск (ОР) 1,20; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,38 ($p < 0,02$), концентрация ТГ — ОР 4,05; 95% ДИ 1,90-8,64 ($p < 0,001$) и концентрация ФНО-α — ОР 2,72; 95% ДИ 1,44-5,15 ($p < 0,02$). Влияние других факторов на изучаемый параметр было менее значимым ($p > 0,05$).

Учитывая полученные результаты, представляется важным определить пороговый уровень концентрации ФНО-α, выше которого возрастает риск выявления нестабильных АСБ. Медиана этого показателя в 3-й группе составила 10 пг/мл. Поэтому в качестве отрезной точки для прогнозирования нестабильности АСБ было взято значение ФНО-α >10 пг/мл. Полученные результаты представлены в таблице 3.

У пациентов с уровнем ФНО-α >10 пг/мл, частота выявления ультразвуковых признаков неста-

бильности АСБ составляла 35%, а у больных с уровнем ФНО-α <10 пг/мл — 6,2%. И, напротив, у пациентов с уровнем ФНО-α >10 пг/мл стабильные АСБ встречались реже, чем у пациентов с уровнем ФНО-α <10 пг/мл — 65 vs 93,8% ($p < 0,001$). Проведенный статистический анализ продемонстрировал, что при концентрации ФНО-α >10 пг/мл вероятность выявления нестабильных АСБ при ультразвуковом исследовании возрастает в ~8 раз — отношение шансов 7,82; 95% ДИ 2,37-25,8. При этом специфичность этого теста составляла 87% при высокой прогностической значимости отрицательного результата теста (94%).

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что концентрация ФНО-α и ИЛ-10 у пациентов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности АСБ.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли ФНО-α в патофизиологии атеро-

склероза и его осложнений. Показано, что ФНО- α изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, определяет взаимодействие эндотелия с клетками крови, а также способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и инициированию воспалительного каскада внутри стенки артерий. ФНО- α участвует в альтерации сосудистой стенки, в повышении экспрессии скавенджер-рецепторов и функциональной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки и индуцирует макрофаги к захвату окисленных ЛНП. Доказанным считается факт того, что ФНО- α вызывает генерацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота, усиливая процессы окислительного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [10]. В исследовании Esmon CT [11] продемонстрировано торможение антитромботических свойств эндотелия под влиянием ФНО- α , а повышенная экспрессия цитокина у больных с инфарктом миокарда является предиктором высокого риска сосудистых осложнений.

Особая роль в атерогенезе принадлежит ИЛ-10, поскольку установлена его способность тормозить повреждение и тромбоз АСБ за счет подавления активации макрофагов, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, экспрессии тканевых факторов роста. В экспериментальных исследованиях было показано, что ИЛ-10 уменьшает атерогенез посредством ингибирования LDL/Ох-LDL-зависимого моноцит-эндотелиального взаимодействия [12]. Доказана способность ИЛ-10 оказывать благоприятное влияние на стабильность течения атеросклеротического процесса [13], а также оказывать защитную роль в отношении разрыва АСБ [14]. Напротив, дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации АСБ [15].

Несмотря на изученность роли ФНО- α и ИЛ-10 в патогенезе атеросклероза, исследования, посвященные анализу взаимосвязи морфологических изменений АСБ с уровнем системных про- и противовоспалительных цитокинов, крайне немногочисленны, а их результаты довольно противоречивы.

При изучении [16] (2012) концентрации воспалительно-деструктивных биомаркеров сыворотки крови в сопоставлении с гистологическими критериями нестабильности гомогенатов АСБ, полученных интраоперационно при эндоатерэктомии из коронарных артерий, не выявили ассоциации между уровнем ФНО- α сыворотки крови и гистологическими признаками нестабильности АСБ. Однако этим же коллективом авторов установлено, что концентрация ФНО- α в сыворотке крови значимо коррелирует с уровнем желатиназы (матриксная металлопротеиназа-9) в АСБ — одним из основных ферментов, вызывающих деградацию внеклеточно-

го матрикса и нестабильность АСБ [17], а повышенная концентрация этого цитокина ассоциируется с неблагоприятным течением коронарного атеросклероза после операции аортокоронарного шунтирования в процессе 5-летнего проспективного наблюдения [18]. Взаимосвязь концентрации ИЛ-10 с гистологическими признаками нестабильности АСБ авторами не изучалась.

В исследовании [4] была изучена взаимосвязь между уровнем циркулирующих воспалительных маркеров и выраженностью воспаления АСБ, оцененных по поглощению 18-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии. При этом авторами была выявлена положительная взаимосвязь между накоплением 18F-FDG и большинством системных воспалительных маркеров: высокочувствительным С-реактивным белком (СРБ) ($r=0,417$, $p=0,010$), ИЛ-6 ($r=0,603$, $p<0,001$) и ФНО- α ($r=0,374$, $p=0,023$). Взаимосвязь 18-фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии с концентрацией ИЛ-10 в данном исследовании не изучалась.

Авторы [19] изучали взаимосвязь между морфологией АСБ, оцененной методом дуплексного сканирования, и концентрацией отдельных маркеров воспаления. За ультразвуковые признаки нестабильности АСБ принимали наличие изъязвлений поверхности бляшки, а также ее гипоехогенную (или преимущественно гипоехогенную) структуру. При этом оказалось, что у пациентов с нестабильной структурой АСБ определялись более высокие концентрации ФНО- α , ИЛ-6, фибриногена и высокочувствительного СРБ по сравнению с пациентами со стабильными АСБ. Однако авторам не удалось выявить существенных различий в концентрации ИЛ-10 между сравниваемыми группами. В другом исследовании [20] было продемонстрировано, что у пациентов с неблагоприятной динамикой морфологии АСБ в течение 6 мес. наблюдения отмечалось увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-10.

Аналогичные результаты были получены в представленном исследовании. Оказалось, что концентрация ФНО- α и ИЛ-10 у пациентов с ультразвуковыми признаками нестабильности АСБ была значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими ультразвуковых признаков нестабильности АСБ. Проведение логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст и основные факторы риска ССЗ подтвердил независимость ассоциации уровня ФНО- α с наличием ультразвуковых признаков нестабильности АСБ у больных ЭГ. В то же время повышение уровня ИЛ-10 имеет, по-видимому, компенсаторный характер, направленный на ограничение биологической активности провоспалительных цитокинов. Об этом же свидетельствуют данные логистического анализа, кото-

рый не подтвердил самостоятельной ассоциации концентрации ИЛ-10 с признаками нестабильности АСБ.

Заключение

У больных ЭГ продемонстрирована независимая от других основных факторов риска ССЗ ассоциация концентрации ФНО- α с ультразвуковыми

признаками нестабильности АСБ. При этом повышение уровня ФНО- α >10 пг/мл с высокой специфичностью (87%) ассоциировалось с наличием “ранимых” АСБ в сонных артериях.

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

Литература/References

- Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation*. 1995;92(8):2033-5. doi:10.1161/01.CIR.92.8.2033.
- Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(4):705-13. doi:10.1161/01.ATV.0000261709.34878.20.
- Buko IV, Polonetsky IZ, Moiseenok AG. Erythrocyte glutathione and parameters of oxidative stress and inflammation in acute coronary syndrome. “Arterial'naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2014;20(3):172-81. (In Russ.) Буко И.В., Полонецкий Л.З., Мойсеенко А.Г. Глутатион эритроцитов, показатели окислительного стресса и воспаления при острых коронарных синдромах. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(3):173-81. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181.
- Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39-46. doi:10.5551/jat.34884.
- Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke*. 2005;36(12):2764-72. doi:10.1161/01.STR.0000190895.51934.43.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
- Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, et al. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1988;29(6):676-81.
- Schulz R, Post H, Sakka S, et al. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res*. 1995;76(6):942-50. doi:10.1161/01.RES.76.6.942.
- Esmon CT. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems. *Trends Immunol*. 2004;25(10):536-42. doi:10.1016/j.it.2004.08.003.
- Caligiuri G, Stahl D, Kaveri S, et al. Autoreactive antibody repertoire is perturbed in atherosclerotic patients. *Lab Invest*. 2003;83(7):939-47. doi:10.1097/01.LAB.0000077010.90550.FF.
- Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J*. 2002;144(5):811-7. doi:10.1067/mhj.2002.124831.
- George J, Schwartzberg S, Medvedovsky D, et al. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):519-23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.016.
- Halvorsen B, Waehre T, Scholz H, et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanisms. *J Lipid Res*. 2005;46(2):211-9. doi:10.1194/jlr.M400324-JLR200.
- Ragino Yul, Chernjavski AM, Polonskaya YaV, et al. Inflammation-destructive biomarkers of atherosclerotic plaques instability: study of arterial wall and blood. *Kardiologiya*. 2012;5(52):37-41. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови. *Кардиология*. 2012;5(52):37-41.
- Polonskaya YaV, Chernyavski AM, Volkov AM, et al. Correlations of inflammatory and destructive biomarkers in blood and in vascular wall in men with coronary atherosclerosis. *Bulletin of SB of the RAMS*. 2011;5:25-31. (In Russ.) Полонская Я.В., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Корреляции биомаркеров воспаления и деструкции в крови и в сосудистой стенке у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;5:25-31.
- Ragino Yul, Chernjavski AM, Tsimbal SYu, et al. Relationship of blood levels of inflammatory and destructive biomarkers in coronary atherosclerosis with long-term results of surgical revascularization. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(3):314-7. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Цымбал С.Ю. и др. Связь уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови при коронарном атеросклерозе с отдаленными результатами хирургической реваскуляризации миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;3(155):289-93. doi:10.1007/s10517-013-2142-0.
- Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):254-60. doi:10.5114/aoms.2013.34533.
- Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008.

Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А., Джафарова З. Б.

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

Ожирение является растущей эпидемией, общая распространенность которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. Характер распределения жировой ткани является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), роль которой в развитии фибрилляции предсердий (ФП) остается предметом дискуссий.

Цель. Изучить влияние размеров ЭЖТ на развитие ФП у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование было включено 95 пациентов с АГ в возрасте 38–72 лет (средний возраст $61,5 \pm 1,8$ лет), среди которых 45 больных с пароксизмальной формой ФП (I группа) и 50 пациентов — группа сравнения (II группа). При включении пациентов в исследование с целью оценки выраженности висцерального ожирения всем больным проводилось общее клиническое обследование, эхокардиография. Для определения объема ЭЖТ проводилась мультиспиральная компьютерная томография сердца и окружающих его тканей.

Результаты. При анализе эхокардиографических параметров было доказано, что толщина ЭЖТ достоверно больше у больных АГ с пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения: $11,6 \pm 0,8$ и $8,6 \pm 0,4$ мм, соответственно ($p < 0,001$). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии сердца было выявлено достоверное увеличение объема ЭЖТ у пациентов I группы ($4,6 \pm 0,4$ мл) по сравнению с пациентами II группы ($3,5 \pm 0,25$ мл) ($p = 0,019$).

У больных АГ с пароксизмальной формой ФП была выявлена положительная связь умеренной силы между объемом ЭЖТ и объемом левого предсердия ($r = 0,7$, $p = 0,022$). Многофакторный анализ показал, что у больных АГ толщина ЭЖТ > 10 мм и объем ЭЖТ > 6 мл могут служить интегральными маркерами возникновения пароксизмальной формы наличия ФП.

Заключение. Интегральными маркерами наличия ФП у больных АГ являются увеличение толщины ЭЖТ > 10 мм (отношение шансов 4,1; 95% доверительный интервал: 1,1–5,6) и увеличение объема ЭЖТ > 6 мл (отношение шансов 3,7; 95% доверительный интервал: 1,0–4,2).

Ключевые слова: ожирение, фибрилляция предсердий, эпикардальная жировая ткань, предикторы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/10-2020

Получена рецензия 29/10-2020

Принята к публикации 03/11-2020



Для цитирования: Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А., Джафарова З. Б. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2707. doi:10.15829/1728-8800-2020-2707

Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Osadchik K. K., Gataulin R. G., Oganessian K. A., Jafarova Z. B.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Obesity is a progressing epidemic, the prevalence of which has doubled over the past 30 years. The distribution of adipose tissue is an important factor in predicting the risk of cardiovascular events. The most significant inflammatory activity is characteristic of epicardial adipose tissue (EAT), the role of which in the development of atrial fibrillation (AF) remains a subject of discussion.

Aim. To study the effect of EAT size on the development of AF in hypertensive (HTN) patients.

Material and methods. The study included 95 patients with HTN aged 38–72 years (mean age, $61,5 \pm 1,8$ years), including 45 patients with paroxysmal AF (group I) and 50 patients in the comparison group (group II). In order to assess the severity of visceral obesity, all patients

underwent a general examination and echocardiography. To determine the EAT volume, cardiac multislice computed tomography was performed.

Results. Echocardiography revealed that the EAT thickness was significantly greater in hypertensive patients with paroxysmal AF than in the comparison group: $11,6 \pm 0,8$ and $8,6 \pm 0,4$ mm, respectively ($p < 0,001$). According to cardiac multislice computed tomography, a significant increase in EAT volume was revealed in patients of group I ($4,6 \pm 0,4$ ml) compared with group II ($3,5 \pm 0,25$ ml) ($p = 0,019$). In hypertensive patients with paroxysmal AF, a positive moderate relationship between the EAT volume and left atrial volume was revealed ($r = 0,7$, $p = 0,022$). Multivariate analysis showed that in hypertensive patients, EAT thick-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Подзолков В. И. — зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзимова А. И.* — профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Брагина А. Е. — профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Осадчий К. К. — доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8202-4492, Гатаулин Р. Г. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-8782-0380, Оганесян К. А. — зав. терапевтическим отделением клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3580-7229, Джафарова З. Б. — зав. отделением функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-7467-3318].

ness >10 mm and volume >6 ml can serve as integral markers of the onset of paroxysmal AF.

Conclusion. Integral markers of AF in hypertensive patients are an increase in the EAT thickness >10 mm (odds ratio, 4.1; 95% confidence interval, 1.1-5.6) and volume >6 ml (odds ratio 3.7; 95%, confidence interval 1.0-4.2).

Key words: obesity, atrial fibrillation, epicardial adipose tissue, predictors.

Relationships and Activities: none.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Bragina A. E. ORCID: 0000-0001-8202-4492, Osadchiy K. K. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Gataulin R. G.

ORCID: 0000-0002-8782-0380, Oganessian K. A. ORCID: 0000-0003-3580-7229, Jafarova Z. B. ORCID: 0000-0002-7467-3318.

*Corresponding author: tarzimanova@mail.ru

Received: 27/10-2020

Revision Received: 29/10-2020

Accepted: 03/11-2020

For citation: Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Osadchiy K. K., Gataulin R. G., Oganessian K. A., Jafarova Z. B. Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2707. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2707

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОТ/ОБ — отношение ОТ к ОБ, ОТ/р — отношение ОТ к росту, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ожирение является растущей эпидемией, общая распространённость которой увеличилась вдвое за прошедшие 30 лет. В России избыточную массу тела имеют >24% населения [1]. Современный образ жизни провоцирует изменения в режиме труда и отдыха, в характере питания и физической активности, поэтому ожирение и избыточную массу тела можно считать проблемами современности [2].

Доказано, что ожирение является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обсуждается роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий (ФП) [3]. В современной литературе описаны несколько механизмов влияния избыточной массы тела на развитие аритмий: активация симпатoadrenalовой нервной системы, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, появление АГ, инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, развитие системного воспаления [4, 5].

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у тучных пациентов повышает вероятность развития и прогрессирования нарушений сердечного ритма. Первое место среди причин появления ФП занимает АГ, которая диагностируется у 30% больных с различными формами аритмии. К механизмам, приводящим к развитию ФП, ассоциированной с АГ, относят возникновение триггерной активности в предсердиях, структурное и электрическое ремоделирование предсердий, системное воспаление.

Характер распределения жировой ткани является важным фактором в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от подкожного жира, на долю которого приходится до 75% от всей жировой ткани организма и который является основным хранилищем липидов, висцеральный жир рассматривают как активную гор-

мон-продуцирующую ткань [6]. Наиболее значимая воспалительная активность наблюдается в эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), которая окружает миокард, расположена между эпикардом и висцеральным листком перикарда и тесно прилегает к миокарду. К функциям ЭЖТ относят накопление липидов, терморегуляцию и защиту вегетативных ганглиев сердца.

Одним из наиболее масштабных исследований, в котором изучали влияние висцеральной жировой ткани на развитие аритмий, был метаанализ, проведенный Shamloo AS, et al. [7]. Авторы доказали, что распространенность висцерального ожирения выше у пациентов с ФП по сравнению с больными без нарушения ритма [7]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Zhu YM, et al. [8]. ЭЖТ секретирует ряд биологически активных веществ, которые способствуют увеличению жировой инфильтрации миокарда предсердий и повышению активности фибротических процессов.

Вместе с тем имеются данные не только о повреждающей, но и о кардиопротективной функции эпикардального жира, что было продемонстрировано в исследовании [9]. Авторы показали, что в ЭЖТ и висцеральном жире, по сравнению с подкожным, повышена экспрессия трех генов, кодирующих ферменты метаболизма арахидоновой кислоты: гена *PTDS* простагландина D2, обладающего вазодилаторными и антикоагулянтными свойствами и участвующего в стабилизации атеросклеротической бляшки, а также генов *ACL1* и *NMB*, отвечающих за встраивание арахидоновой кислоты в фосфолипиды мембран и ее высвобождение из них [9].

Таким образом, роль ЭЖТ в развитии ФП остается предметом дискуссий, в современной медицинской литературе практически отсутствуют клинические работы, посвященные роли ЭЖТ в развитии ФП у больных АГ.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных
I и II групп

	I группа	II группа	p
Количество пациентов, n	45	50	нд
Средний возраст, лет	60,0±1,8	54,91±2,5	нд
Женщины, n (%)	22 (49%)	24 (48%)	нд
Мужчины, n (%)	23 (51%)	26 (52%)	нд
АГ, n (%)	45 (100%)	50 (100%)	нд
I степень, n (%)	8 (17,8%)	13 (26%)	нд
II степень, n (%)	7 (15,6%)	10 (20%)	нд
III степень, n (%)	30 (66,6%)	27 (54%)	нд
Длительность АГ, годы	16,5±1,4	12,6±1,4	нд
Ожирение, n (%)	45 (100%)	50 (100%)	нд
I степень, n (%)	21 (46,7%)	25 (50%)	нд
II степень, n (%)	15 (33,3%)	15 (30%)	нд
III степень, n (%)	9 (20%)	10 (20%)	нд

Примечание: нд — недостаточно.

Цель исследования — изучить влияние размеров ЭЖТ на развитие ФП у больных АГ.

Материал и методы

В исследование было включено 95 пациентов с АГ в возрасте 38-72 лет (средний возраст 61,5±1,8 лет), среди которых 45 больных с пароксизмальной формой ФП (I группа) и 50 пациентов — группа сравнения (II группа). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Критерием включения пациентов в I группу (n=45) было наличие у больных АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом (ЭКГ) исследовании или мониторинговании ЭКГ по Холтеру. Группу сравнения (II группа) составили 50 пациентов с АГ без нарушений сердечного ритма.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ, стенокардия напряжения I-IV функционального класса; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; острый коронарный синдром; ХСН III-IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим Комитетом (протокол № 10-19 от 17.07.2019г).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности ожирения, длительности АГ. Длительность существования ФП у больных I группы составила 5,9±1,1 лет, частота возникновения пароксизмов ФП — 2,4±0,9 эпизодов в мес.

Одним из наиболее важных показателей прогноза у больных с ФП является оценка риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений — шкала CHA₂DS₂VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) и оценка риска развития кровотечений — шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65

years), Drugs or alcohol concomitantly). У пациентов с пароксизмальной формой ФП и АГ среднее значение баллов по шкале CHA₂DS₂VASc составило 2,2±0,4, по шкале HAS-BLED — 1,6±0,3 баллов, соответственно.

При включении пациентов в исследование с целью оценки выраженности висцерального ожирения всем больным проводилось общее клиническое обследование с оценкой антропометрических показателей: индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ и ОТ к росту (ОТ/р), сагитального абдоминального диаметра.

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали методом эхокардиографии на аппарате “Siemens” (Германия), датчиком с частотой 3,74 МГц. Толщина ЭЖТ оценивалась в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка.

Для определения объема ЭЖТ проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца и окружающих его тканей с помощью аппарата Toshiba Aquillion 640 (Япония). Получали 5 срезов толщиной 0,5 см в диапазоне радиосигнала (от -150 до -70) по шкале Хаунсфилда (HU) с шагом 1 см, начиная от основания сердца на уровне бифуркации трахеи и заканчивая верхушкой сердца над диафрагмой. После расчета объема каждого из пяти срезов значения суммировались. Обработку полученных изображений осуществляли на мультимодальной рабочей станции Toshiba Aquillion 640.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 23.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее среднеквадратического отклонения (σ). Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием корреляционного критерия г Пирсона. Влияние количественных показателей на развитие ФП оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Достоверными считали результаты статистических исследований при вероятности ошибки p<0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

В результате проведения антропометрических измерений было выявлено, что достоверных различий в ИМТ и сагитальном абдоминальном диаметре между больными АГ, страдающими пароксизмальной формой ФП, и пациентами с АГ без нарушений сердечного ритма нет. Среднее значение ИМТ составило 31,97±1,67 и 34,43±1,2 кг/м², соответственно. Достоверные различия были обнаружены в ОТ и в отношении ОТ/р: в группе пациентов с ожирением и ФП показатель ОТ составил 118,9±3,3 см, в группе пациентов без нарушения ритма — 110,2±1,4 см (p=0,038); отношение ОТ/р в группе пациентов с ожирением и ФП было равно 0,7±0,02, в группе пациентов без нарушения ритма — 0,6±0,02 (p=0,001) (таблица 2).

При анализе эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров достоверных различий между исследу-

Таблица 2

Антропометрические показатели
у больных I и II групп

Показатели	I группа	II группа	p
ИМТ, кг/м ²	34,43±1,2	31,97±1,67	нд
ОТ, см	118,9±3,3	110,2±1,4	0,038
ОТ/ОБ	1,05±0,04	1,09±0,09	нд
ОТ/рост	0,7±0,02	0,6±0,02	0,001
Сагиттальный абдоминальный диаметр, см	29,5±0,82	27,4±1,09	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ
у больных I и II групп

Показатели	I группа	II группа	p
ФВ ЛЖ, %	55,0±2,18	59,1±1,1	нд
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	9,9±0,3	9,5±0,2	нд
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10,05±0,9	11,1±0,5	нд
КДО ЛЖ, мл	111,4±12,9	108,5±3,2	нд
КСО ЛЖ, мл	54,9±12,5	42,4±1,9	нд
Масса миокарда ЛЖ, г	182,4±15,9	188,0±9,5	нд
Объем ЛП, мл	72,4±1,5	63,2±2,6	0,007
Е/А	0,7±0,02	0,8±0,05	нд
Толщина ЭЖТ, мм	11,6±0,8	8,6±0,4	<0,001

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, Е/А — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения.

емыми группами ни в систолической, ни в диастолической функции левого желудочка выявлено не было (таблица 3). Толщина ЭЖТ была достоверно больше у больных АГ и пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения: 11,6±0,8 и 8,6±0,4 мм, соответственно (p<0,001).

При проведении МСКТ сердца в группе больных с ФП был выявлен достоверно больший объем ЭЖТ у пациентов I группы (4,6±0,4 мл) по сравнению с пациентами II группы (3,5±0,25 мл) (p=0,019).

У больных АГ и пароксизмальной формой ФП была выявлена положительная связь умеренной силы между объемом ЭЖТ и объемом левого предсердия (ЛП) (r=0,7, p=0,022) (рисунок 1).

В группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП была оценена значимость антропометрических параметров, показателей ЭхоКГ и размеров ЭЖТ в оценке вероятности наличия ФП. Выбранные параметры были включены в регрессионную модель Кокса для анализа прогностической значимости.

При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на вероятность выявления ФП у пациентов с АГ обладали толщи-

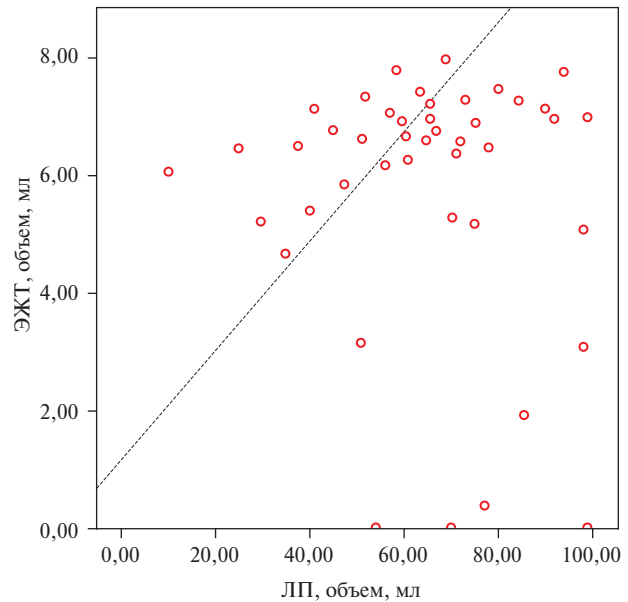


Рис. 1 Корреляционная связь между объемом ЭЖТ и объемом ЛП у больных I группы.

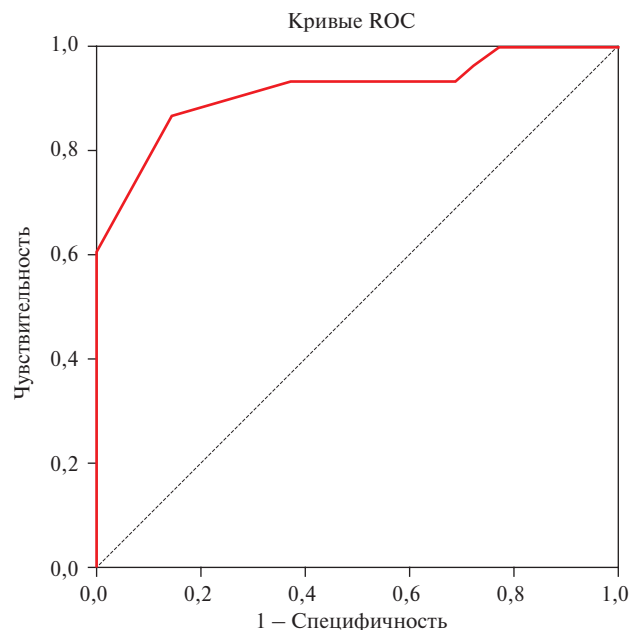


Рис. 2 ROC-кривая показателя толщины ЭЖТ.

на ЭЖТ, оценка которой проводилась с помощью ЭхоКГ, и объем ЭЖТ, рассчитанный с помощью МСКТ сердца. Для каждого показателя были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ): для толщины ЭЖТ — ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,1-5,6; для объема ЭЖТ — ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,0-4,2.

Для определения пороговых значений толщины и объема ЭЖТ был выполнен ROC-анализ (рисунок 2). У больных АГ толщина ЭЖТ >10 мм с чувствительностью 81,6% и специфичностью 79,8% свидетельствует о наличии пароксизмальной формы ФП (Area Under Curve (AUC) =0,915).

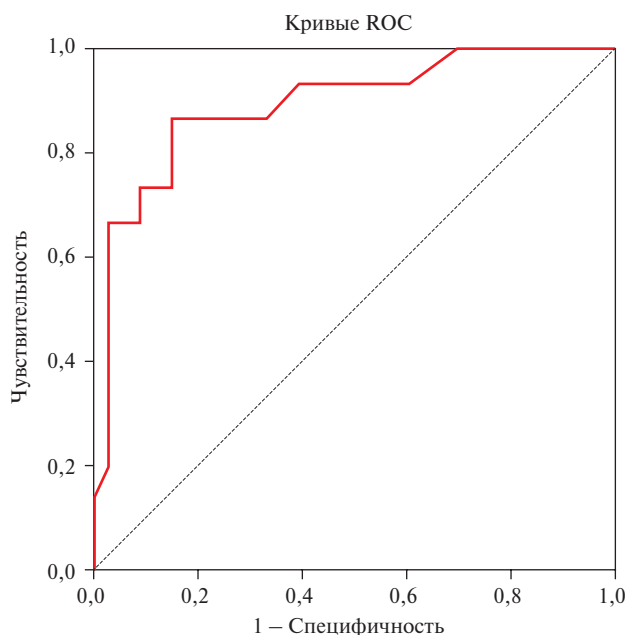


Рис. 3 ROC-кривая показателя объема ЭЖТ.

Объем ЭЖТ ≥ 6 мл, также обладает высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с АГ (AUC = 0,891); чувствительность этого маркера составляет 83,2%, специфичность 80,7% (рисунок 3).

Таким образом, повышенные толщина и объем ЭЖТ могут служить маркерами наличия ФП у больных АГ.

Обсуждение

Подавляющее большинство больных ФП имеют “вторичную” форму аритмии, возникающую при патологии сердца или заболеваний внутренних органов, которые приводят к электрофизиологическому и структурному ремоделированию предсердий. Наряду с уже изученными причинами, такими как АГ, ХСН, ИБС можно назвать и ожирение, при этом именно висцеральное ожирение, по мнению большинства ученых, является одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В настоящем исследовании было обнаружено, что у пациентов с АГ и пароксизмальной формой ФП частота выявления висцерального ожирения была достоверно выше, чем у больных без нарушений сердечного ритма. При этом значения ИМТ в исследуемых группах были сопоставимы, а достоверные различия наблюдались только по средним значениям ОТ и увеличению отношения ОТ/р. Аналогичные результаты были получены во Фремингемском исследовании, включавшем 3217 участников [10].

При проведении ЭхоКГ в I группе было выявлено достоверное более высокое значение толщи-

ны ЭЖТ при сравнении со II группой. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП была установлена взаимосвязь между толщиной ЭЖТ и размером ЛП. Данная зависимость характеризует негативное влияние увеличения размера ЭЖТ на структурное ремоделирование миокарда ЛП, что повышает риск развития ФП. Наиболее точным методом исследования ЭЖТ считают определение ее объема при проведении МСКТ сердца. В нашем исследовании объем ЭЖТ был достоверно больше у больных АГ с ФП, чем у пациентов без нарушений сердечного ритма. При проведении многофакторного анализа было доказано, что увеличение толщины ЭЖТ >10 мм и объем ЭЖТ, превышающий 6 мл, являются надежными маркерами наличия ФП у больных АГ.

Роль висцерального ожирения в развитии ФП, вероятно, опосредована его влиянием на процессы структурного и электрического ремоделирования предсердий. Naemers P, et al. доказали, что суб-эпикардальная жировая инфильтрация миокарда значительно увеличивает риск развития ФП [11]. В исследовании Venteclef N, et al. [12] было показано, что гуморальные факторы, продуцируемые ЭЖТ, приводят к активному фиброзу предсердий у крыс. Будучи метаболически активной, ЭЖТ выделяет адипокины, способные инициировать развитие фиброза; экспрессирует провоспалительные цитокины, участвующие в процессах ремоделирования миокарда предсердий; способствует жировой инфильтрации кардиомиоцитов предсердий; содержит в себе ганглионарные сплетения, играющие важную роль в возникновении проаритмогенного субстрата в миокарде [13-16].

Таким образом, увеличение толщины и объема ЭЖТ являются интегральными маркерами наличия аритмий у больных АГ. При проведении многофакторного анализа впервые были установлены пограничные значения толщины и объема ЭЖТ, с помощью которых у больных АГ можно предполагать наличие ФП.

Заключение

1. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП при сравнении с больными АГ без нарушений сердечного ритма выявлены достоверно более высокие показатели толщины и объема ЭЖТ.
2. У больных АГ с пароксизмальной формой ФП толщина ЭЖТ положительно связана с увеличением объема ЛП ($r=0,77$).
3. Интегральными маркерами наличия ФП у больных АГ являются толщина ЭЖТ >10 мм и объем ЭЖТ >6 мл.

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

Литература/References

- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. The role of obesity in the development of atrial fibrillation: current problem status. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):109-14. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Гатаулин Р. Г. и др. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):109-14. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-109-114.
- Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(5):582-9. (In Russ). Драпкина О. М., Николаева М. В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
- Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. Obes Rev. 2013;14(11):929-38. doi:10.1111/obr.12056.
- Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2013;10(1):90-100. doi:10.1016/j.hrthm.2012.08.043.
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. J Cardiol. 2015;66(5):361-9. doi:10.1016/j.jcc.2015.04.002.
- Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of pro-inflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014;113(9):1505-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.005.
- Shamloo AS, Dagres N, Dinov B, et al. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019; 22:132-8. doi:10.1016/j.ijcha.2019.01.003.
- Zhu YM, Xu HX, Lu Q, et al. Correlation between multi-slice spiral CT determined epicardial adipose tissue volume and atrial fibrillation. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2019;47(12):969-73. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.12.005.
- Guaque-Olarte S, Gaudreault N, Piché MÈ, et al. The Transcriptome of Human Epicardial, Mediastinal and Subcutaneous Adipose Tissues in Men with Coronary Artery Disease. PLoS One. 2011;6(5):e19908. doi:10.1371/journal.pone.0019908.
- Hatem S, Redheuil A, Gandjbakhch A. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. Cardiovasc Res. 2016;109(4):502-9. doi:10.1093/cvr/cvw001.
- Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. Eur Heart J. 2017;38(1):53-61. doi:10.1093/eurheartj/ehv625.
- Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. Eur Heart J. 2015;36(13):795-805. doi:10.1093/eurheartj/ehv099.
- Kim YG, Han KD, Choi JI et al. Impact of the Duration and Degree of Hypertension and Body Weight on New-Onset Atrial Fibrillation. Hypertension. 2019;74(5):e45-51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13672.
- Zhu W, Wan R, Liu F. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with Atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. J Am Heart Assoc. 2016;5:1-13. doi:10.1161/JAHA.116.004006
- Zhu W, Zhang H, Guo L, et al. Relationship between epicardial adipose tissue volume and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Herz. 2016;41(5):421-7. doi:10.1007/s00059-015-4387-z.
- Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(12):e004378. doi:10.1161/CIRCEP.116.004378.

Анализ и оценка результатов оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца по электронным данным о медицинских услугах

Назаров А. М.¹, Толпыгина С. Н.², Болодурина И. П.¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Оренбург;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. С помощью информационных технологий по электронным данным о медицинских услугах провести анализ и оценку стационарной и амбулаторной помощи при ишемической болезни сердца (ИБС) с разработкой и апробацией алгоритмов машинного обучения.

Материал и методы. По электронной базе данных единой государственной информационно-аналитической системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) с помощью информационных технологий за 2017г выделили 586 больных инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте до 70 лет. Из них 349 больным проводилась реперфузионная терапия, а 237 — нет. У всех 586 больных определили летальные исходы, сроки госпитализации и длительность лечения в реанимационном отделении (РО). В постинфарктном периоде по электронным данным о медицинских услугах у 342 из 586 больных определили количество законченных амбулаторных случаев лечения, вызовы скорой медицинской помощи (СМП) и экстренные госпитализации по поводу ИБС. Кроме того, по данным ЕГИСЗ в постинфарктном периоде определили у больных по итогам года динамику сердечной недостаточности (СН) и функционального класса (ФК) стенокардии.

Результаты. У больных с реперфузионной терапией в сравнении с больными ИМ без нее определены достоверно меньшие сроки госпитализации: $13,17 \pm 0,17$ vs $15,35 \pm 0,46$ сут. и лечения в РО: $1,73 \pm 0,06$ vs $2,56 \pm 0,29$ сут., а также существенно меньшая (в 2,9 раза) летальность. В постинфарктном периоде между этими группами больных не было различий по количеству законченных случаев амбулаторного лечения ИБС и по вызовам СМП по поводу ИБС. Случаев экстренных госпитализаций в постинфарктном периоде

было достоверно (в 1,4 раза) больше в группе больных, не получивших при ИМ реперфузионную терапию. В обеих группах больных в постинфарктном периоде на фоне амбулаторного лечения отмечалась положительная динамика по ФК стенокардии и стадии СН.

Заключение. Электронные персонализированные данные о медицинских услугах являются информативным материалом для оценки результатов оказания стационарной и амбулаторной помощи больным ИБС. Выявление летальных исходов, определение сроков госпитализации и длительности лечения в РО, а также регистрацию вызовов СМП и экстренных госпитализаций, ФК стенокардии и стадии СН в постинфарктном периоде рационально считать алгоритмом для машинного обучения и компьютерного анализа результатов лечения больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, электронные медицинские данные.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/04-2020

Получена рецензия 18/05-2020

Принята к публикации 30/06-2020



Для цитирования: Назаров А. М., Толпыгина С. Н., Болодурина И. П. Анализ и оценка результатов оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца по электронным данным о медицинских услугах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2546. doi:10.15829/1728-8800-2020-2546

Analysis and evaluation of healthcare delivery to patients with coronary artery disease using PC-based medical data

Nazarov A. M.¹, Tolpygina S. N.², Bolodurina I. P.¹

¹Orenburg State Medical University. Orenburg; ²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Using PC-based medical information technologies, analyze and evaluate inpatient and outpatient care for patients with coronary artery disease (CAD) with the development and testing of machine learning algorithms.

Material and methods. In 2017, 586 patients with myocardial infarction (MI) under the age of 70 years were identified according to the electronic database of the Uniform State Health Information System. Of these, 349 patients received reperfusion therapy, and 237 did not. In all 586 patients, lethal outcomes, hospital and ICU length of stay were determined. In 342 out of 586 patients after MI, using PC-based

medical data, number of completed outpatient treatment cases, ambulance calls, and emergency hospitalizations for CAD were identified. According to the Uniform State Health Information System, the dynamics of heart failure (HF) and angina class was determined in patients at the end of the year.

Results. In patients with reperfusion therapy, in comparison with MI patients without it, significantly shorter hospital ($13,17 \pm 0,17$ vs $15,35 \pm 0,46$ days) and ICU ($1,73 \pm 0,06$ vs $2,56 \pm 0,29$ days) length of stay, as well as significantly lower (2,9 times) mortality. In the post-infarction period, there were no differences between these groups in the number of com-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.m.nazarow@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 367-96-51

[Назаров А. М.* — к.м.н. доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-4975-9336, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Болодурина И. П. — д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной математики, ORCID: 0000-0003-0096-2587].

pleted cases of outpatient CAD treatment and ambulance calls due to CAD. The number of emergency hospitalizations was significantly (1,4 times) more in the group of patients who did not receive reperfusion therapy. In both groups of patients, there was a positive dynamic in angina class and HF stage.

Conclusion. PC-based personalized medical services are informative material for assessing the results of inpatient and outpatient care for patients with CAD. It is rational to consider assessing deaths, hospital and ICU length of stay, ambulance calls, emergency hospitalizations, angina class and HF stage changes after MI as an algorithm for machine learning and computer analysis of the treatment results in patients with CAD.

Key words: coronary artery disease, PC-based medical data.

Relationships and Activities: none.

Nazarov A. M. * ORCID: 0000-0003-4975-9336, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Bolodurina I. P. ORCID: 0000-0003-0096-2587.

*Corresponding author:
a.m.nazarow@yandex.ru

Received: 24/04-2020

Revision Received: 18/05-2020

Accepted: 30/06-2020

For citation: Nazarov A. M., Tolpygina S. N., Bolodurina I. P. Analysis and evaluation of healthcare delivery to patients with coronary artery disease using PC-based medical data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2546. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2546

ЕГИСЗ — единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, ИМнСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИАЦ — медицинский информационно-аналитический центр, ОКС — острый коронарный синдром, РО — реанимационное отделение, СМО — страховая медицинская организация, СМП — скорая медицинская помощь, СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТФОМС — территориальный фонд обязательного медицинского страхования, ФК — функциональный класс.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем медицинской науки и практики, влияет на все ведущие медико-демографические показатели не только в нашей стране, но и в мировом масштабе и представляет одну из основных угроз общественному здоровью [1]. Период обострения ИБС обозначают как острый коронарный синдром (ОКС), объединяя под этим термином инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении ИМ, частота осложнений и летальность при этом заболевании остается высокой [2]. В то же время своевременное проведение тромболитической терапии (ТЛТ), либо ангиопластики способствует значительному снижению смертности от ИМ и справедливо является основой его лечения [3].

На сегодняшний день нет сомнений в том, что при назначении реперфузионной терапии больным ИМ достигаются лучшие клинические результаты, чем без нее [4]. В то же время количество больных ИМ, которые не охвачены реперфузионной терапией, остается достаточно большим.

Внедрение в практику клинических рекомендаций остается проблемой во всех странах. Увеличение до 80% числа пациентов, которые получили бы адекватное лечение при ИМ, будь то эндоваскулярное, хирургическое или медикаментозное, могло бы снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 40% [5]. Эта задача решается созданием региональных и первичных сосудистых центров в регионах и повсеместно утвержденной маршрутизацией больных ИМ. В таких центрах регистрируются все случаи оказания стационарной помощи больным с ОКС; в постинфарктном периоде проводится их диспансерное наблюдение. В Минздраве Оренбургской области результаты

лечения ОКС, диспансерного наблюдения и амбулаторной терапии в постинфарктном периоде обсуждаются по итогам года. При этом оперативные, проводимые в постоянном режиме анализ и оценка результатов оказания медицинской помощи, соответствующий контроль и управление на протяжении года отсутствуют. Эта задача может быть решена при регулярном мониторинге данных электронных карт больных, поступающих ежедневно от медицинских организаций в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) и ежемесячно в территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС), а также в страховые медицинские организации (СМО).

Результаты анализа электронных персональных данных о медицинских услугах ТФОМС и ЕГИСЗ — а это всегда большие данные (Big data) — могут быть использованы для оперативного управления организацией оказания медицинской помощи больным ИБС и оценки эффективности ее технологий. Большие данные определяют как “объемные, высокоскоростные и разнообразные информационные активы, которые требуют экономически эффективных, инновационных форм обработки информации для улучшения понимания и принятия решений” [6].

Анализ больших данных имеет преимущества перед классическими выборочными методами за счет получения более точной и достоверной информации [7]. В свою очередь обработка больших данных о медицинских услугах возможна только с помощью информационных технологий по разработанным алгоритмам машинного обучения [8]. Большие данные в здравоохранении могут изменить процесс оказания медицинской помощи, что позволит информировать поставщиков медицинских услуг о наиболее эффективных и действенных

направлениях лечения; именно поэтому они представляют огромную ценность для определения качества оказываемой медицинской помощи [9, 10]. При этом не удалось найти в доступной литературе пример анализа массива электронных персонализированных данных о медицинских услугах для оценки, контроля и совершенствования стационарной и амбулаторной помощи больным ИБС.

Цель исследования — с помощью информационных технологий по электронным данным о медицинских услугах провести анализ и оценку стационарной и амбулаторной помощи при ИБС с разработкой и апробацией алгоритмов машинного обучения.

Материал и методы

Анализ результатов лечения ИБС по электронным данным о медицинских услугах проводили с помощью специально разработанных компьютерных программ. Это позволило по медицинским картам ЕГИСЗ в медицинском информационно-аналитическом центре (МИАЦ) г. Оренбурга за 2017г из 1528 всех больных ИМ, лечившихся в двух основных сосудистых центрах региона, ГБУЗ “ООКБ” и ГАУЗ “ГКБ им. Пирогова” г. Оренбурга, выделить 586 пациентов с ИМ в возрасте до 70 лет, имеющих подъем сегмента ST (ИМnST). Далее на основе информационных технологий из 586 больных определили 349 (60%) с реперфузионной терапией и 237 (40%) больных, которым данная терапия по разным причинам не была проведена. Оценка результатов стационарной помощи больным ИМ проводили путем определения летальных исходов, сроков госпитализации и длительности лечения в реанимационном отделении (РО). Данные показатели сравнили в группах больных с реперфузионной терапией и без нее. Эти группы больных были сопоставимы по возрасту (таблица 1). В группе из 349 больных ИМ ТЛТ выполнена у 34 (10%), фармакоинвазивный метод лечения (ТЛТ и ангиопластика со стентированием) проводился у 197 (56%) больных, только первичное чрескожное коронарное вмешательство (выполнялась ангиопластика со стентированием) — у 118 (34%) больных.

Результаты амбулаторного лечения ИБС у данных больных в постинфарктном периоде анализировали на протяжении года в МИАЦ по электронным медицинским картам ЕГИСЗ и в СМО “Согаз-Мед”, филиал в г. Оренбурге по электронным персонализированным картам о медицинских услугах в форме счетов-реестров. Из 586 больных ИМ по счетам-реестрам СМО “Согаз-Мед” выявили 342 пациента, имеющих полис ОМС “Согаз-Мед” и обращавшихся на протяжении года в поликлиники с лечебно-диагностической целью в постинфарктном периоде по поводу ИБС (МКБ I20-I25). Остальные больные были либо застрахованы в других СМО, либо не обращались в поликлиники с лечебно-диагностической целью, либо умерли в течение года после ИМ и по этим причинам не были включены в анализ результатов амбулаторного лечения ИБС по итогам одного года. Среди 342 больных у 155 (45%) лечение ИМ не включало реперфузионную терапию, а у 187 (55%) больных реперфузионная терапия проводилась.

При оценке результатов амбулаторного лечения у этих 342 больных по счетам-реестрам определили количество вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и количество экстренных госпитализаций в связи с ИБС, считая экстренные госпитализации и вызовы СМП неблагоприятными исходами, признаками прогрессирования ИБС. У этих же больных по данным счетов-реестров зарегистрировали законченные случаи амбулаторного лечения ИБС у участкового терапевта и кардиолога. Кроме того, в постинфарктном периоде в обеих группах больных ИМ (с реперфузионной терапией и без нее) определили и сравнили финансовые затраты за амбулаторное лечение, за вызовы СМП и экстренные госпитализации с учетом стоимости медицинской услуги, обозначенной в счетах-реестрах.

Оценивая по медицинским картам ЕГИСЗ результаты амбулаторного лечения ИБС, в МИАЦ среди 342 больных ИМ выделили только тех, кто регулярно обращался за амбулаторной помощью, в обязательном порядке в первые два и последние два месяца года после ИМ. Таких больных оказалось 199: 102 пациента с реперфузионной терапией и 97 без нее. У этих 199 больных по электронным медицинским картам ЕГИСЗ определили динамику сердечной недостаточности (СН) и функционального класса (ФК) стенокардии по итогам года.

Статистический анализ. При обработке исходных данных использовались методы линейной статистики (нахождение среднего арифметического, ошибок средних значений), а также параметрические и непараметрические методы сравнения (t-критерий, U-критерий Вилкоксона) [11]. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10 [12].

Результаты

В группе больных ИМnST, получивших реперфузионную терапию, летальность составила 5,44%, что в 2,9 раза ниже, чем в группе больных с ИМnST, не получивших такую терапию, где летальность была 15,79% (таблица 1). У больных, которым проводилась реперфузионная терапия, в сравнении с больными, которые ее не получали, определены достоверно меньшие сроки госпитализации и лечения в РО (таблица 1).

После перенесенного ИМ между группами больных с реперфузионной терапией и без нее не было различий по количеству законченных случаев амбулаторного лечения ИБС и по вызовам СМП по поводу ИБС (таблица 2). Количество экстренных госпитализаций в постинфарктном периоде было в 1,4 раза больше в группе больных ИМ, не получивших реперфузионную терапию, чем у больных, ее получивших ($p < 0,01$) (таблица 2).

Финансовые затраты на амбулаторное лечение и за вызовы СМП между больными, получившими и не получившими реперфузионную терапию при ИМ, достоверно не различались (таблица 3). Средняя стоимость стационарного лечения в постинфарктном периоде у больных, которым при ИМ проводилась реперфузионная терапия, была в 1,46 раза меньше, чем у больных, которые данную терапию не получили (таблица 3).

Таблица 1

Результаты стационарного лечения больных инфарктом миокарда

Показатель	Больные ИМ с проведенной реперфузионной терапией (n=349)	Больные ИМ, в лечении которых не использовалась реперфузионная терапия (n=237)
Возраст, лет (M±m)	56,03±0,46	54,71±0,78
Мужчин, %	62	58
Сроки госпитализации, сут. (M±m)	13,17±0,17	15,35±0,46*
Длительность лечения в РО, сут. (M±m)	1,73±0,06	2,56±0,29*
Летальность, %	5,44	15,79*

Примечание: * — p<0,01.

Таблица 2

Результаты анализа амбулаторного этапа оказания медицинской помощи больным с ИБС в постинфарктном периоде (M±m)

Показатель	Больные ИМ с проведенной реперфузионной терапией (n=187)	Больные ИМ, в лечении которых не использовалась реперфузионная терапия (n=155)
Возраст, лет	57,95±1,85	55,37±1,92
Случаи амбулаторного лечения	3,08±0,76	3,47±0,88
Обращения в СМП	2,05±0,32	2,71±0,36
Экстренные госпитализации в стационар	1,18±0,08	1,61±0,12*

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 3

Финансовые затраты на лечение больных с ИБС в поликлинике, СМП и стационаре в постинфарктном периоде

Показатели	Больные ИМ с проведенной реперфузионной терапией (n=187)	Больные ИМ, в лечении которых не использовалась реперфузионная терапия (n=155)
Сумма амбулаторного лечения, руб. (M±m)	1223,66±1,05	1321,11±1,07
Сумма за вызовы СМП, руб. (M±m)	4093,02±2,95	5428,57±2,98
Сумма за стационарное лечение, руб. (M±m)	35138,88±1299,85	51189,58±4903,15*

Примечание: * — p<0,01.

Таблица 4

Динамика ФК стенокардии и стадии СН в постинфарктном периоде у групп больных ИМпСТ в зависимости от проведения реперфузионной терапии

Показатель	Реперфузионная терапия проводилась (n=102)		Реперфузионная терапия не проводилась (n=97)	
	Амбулаторное наблюдение в первые месяцы после ИМ	Амбулаторное наблюдение спустя год после ИМ	Амбулаторное наблюдение в первые месяцы после ИМ	Амбулаторное наблюдение спустя год после ИМ
Средний возраст больных, лет, (M±m)	58,45±2,02	59,45±2,02	56,37±1,92	57,39±1,93
Мужчин, %	56	56	52	52
Доля больных с ФК I, %	24	48*	16	30*
Доля больных с ФК II, %	64	50*	70	65
Доля больных с ФК III, %	12	2*	14	5*
Доля больных с СН I, %	25	61*	22	41*
Доля больных с СН II А, %	48	31*	52	45
Доля больных с СН II Б, %	27	8*	26	14*

Примечание: * — p<0,05.

В группе больных с проведенной реперфузионной терапией в динамике по итогам года после ИМ на фоне амбулаторного лечения отмечалось снижение доли больных с СН II А и СН II Б, уменьшение

доли больных с ФК II и III, возрастание доли больных с ФК I и СН I (таблица 4). В группе больных ИМ без проведенной реперфузионной терапии на фоне амбулаторного лечения возросла доля больных

с ФК I и уменьшилась с ФК III, возросла доля больных с СН I и уменьшилась с СН IIБ (таблица 4).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что анализ результатов оказания медицинской помощи больным ИБС по имеющимся сегодня электронным данным о медицинских услугах реален и может проводиться оперативно с помощью информационных технологий. Для такого анализа на стационарном этапе лечения ИБС, в частности ИМ, целесообразно использовать в качестве алгоритма машинного обучения сроки госпитализации, длительность пребывания в РО и летальные исходы. Эти показатели доступны для компьютерного анализа; они информативны для оценки качества результата стационарной помощи при ИМ. Полученные, достоверно меньшие, сроки госпитализации, меньшая длительность пребывания в РО и существенно меньшая летальность у больных ИМ при проведении реперфузионной терапии, чем при ее отсутствии, свидетельствует как об эффективности самих технологий реперфузионной терапии, так и о своевременности и адекватности их применения в сосудистых центрах г. Оренбурга.

Результаты анализа амбулаторного этапа оказания медицинской помощи больным ИБС в постинфарктном периоде выявили большую частоту экстренных госпитализаций и достоверно большую их стоимость в группе больных без реперфузионной терапии. Возможно, это связано с более осложненным течением ИБС в постинфарктном периоде в данной группе больных. В то же время не исключено, что качество амбулаторной терапии у больных, перенесших ИМ, в лечении которых использовались реперфузионные технологии, было выше. При проведении амбулаторного лечения не выявлено достоверных различий между двумя группами больных ИМ по количеству вызовов СМП по поводу ИБС.

Более чувствительным тестом на качество амбулаторной помощи в постинфарктном периоде, чем вызовы СМП и экстренные госпитализации, оказалось определение у больных в динамике ФК стенокардии и стадии СН. В обеих группах больных ИМ, т.е. с реперфузионной терапией и без нее, на фоне амбулаторного лечения в постинфарктном периоде отмечается положительная динамика в клиническом состоянии больных по показателям ФК стенокардии и стадии СН. Иными словами, можно говорить о хорошем качестве результата амбулаторной помощи, оказанной больным по поводу ИБС в постинфарктном периоде, при условии, что удовлетворительный результат — это стабилизация состояния больных по ФК стенокардии и стадии СН. Вероятно, экстренные госпитализации и вызовы СМП, как тесты качества результата медицинской помощи у больных ИБС по аналогии

с ФК стенокардии и стадии СН, следует определять в динамике что будет более информативно с точки зрения оценки качества амбулаторной помощи. Такая возможность есть при машинном анализе персонифицированных данных о медицинских услугах электронных карт ЕГИСЗ, например, ежеквартальная регистрация экстренных госпитализаций и вызовов СМП на протяжении года амбулаторного лечения больных ИБС.

В ходе исследования показано, что алгоритмом машинного обучения для компьютерного анализа результатов амбулаторной помощи больным ИМ по электронным данным о медицинских услугах следует считать определение у данных больных вызовов СМП и экстренных госпитализаций по поводу ИБС, а также ФК стенокардии и стадии СН до и на фоне проводимого лечения.

Автоматизированный анализ по предложенным алгоритмам результатов оказания стационарной и амбулаторной помощи больным ИБС рационально использовать для постоянной ежеквартальной оценки и контроля качества результата этой помощи на уровне медицинских организаций, ТФОМС и МИАЦ с последующим межведомственным информационным обменом и своевременным принятием управленческих решений.

Заключение

Проведенное исследование показало, что электронные персонифицированные данные о медицинских услугах являются информативным материалом для оперативного анализа и оценки результатов оказания стационарной и амбулаторной помощи больным ИБС. Качество результата лечения больных ИМ, у которых применялись реперфузионные технологии, характеризуется достоверно меньшим количеством неблагоприятных исходов по сравнению с больными без реперфузионной терапии. Алгоритм машинного обучения для компьютерного анализа результатов оказания стационарной помощи больным ИМ включает выявление летальных исходов, сроков госпитализации и длительности лечения в РО, на амбулаторном этапе регистрацию вызовов СМП и экстренных госпитализаций по поводу ИБС, определение в динамике у больных ФК стенокардии и стадии СН. В основе оценки, контроля и управления качеством результата медицинской помощи при ИБС по данным электронных карт больных должен быть оперативный автоматизированный анализ, постоянная оценка результатов, межведомственный обмен информацией со своевременным принятием управленческих решений.

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

Литература/References

1. Vorob'eva II, Vasil'eva EYu, Shpektor AV. Optimal tactics of outpatient management of patients after myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2010;4(2):40-51. (In Russ.) Воробьева И. И., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В. Оптимальная тактика амбулаторного ведения больных после перенесенного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2010;4(2):40-51.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
3. Armstrong PW. WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1530-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl088.
4. Moriel M, Matetzky S, Segev A, et al. Aspiration thrombectomy in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey 2010). *Am J Cardiol*. 2014;113(5):809-14. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.032.
5. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000;102(10):1193-209. doi:10.1161/01.CIR.102.10.1193.
6. IT glossary: big data. Stamford, CT: Gartner; 2012 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <http://www.gartner.com/it-glossary/big-data/>.
7. Loewen L, Roudsari A. Evidence for Business Intelligence in Health Care: A Literature Review In: Randell R, Cornet R, McCowan C, et al. (Eds). *Informatics for Health: Connected Citizen-Led Wellness and Population Health*. Amsterdam: IOS Press BV. 2017:579-83. doi:10.3233/978-1-61499-753-5-579.
8. Weng SF, Reips J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLOS One*. 2017;12(4):e0174944. doi:10.1371/journal.pone.0174944.
9. White SE. A review of big data in health care: challenges and opportunities. *Open Access Bioinformatics*. 2014(6):13-18. doi:10.2147/OAB.S50519.
10. Tocci G, Ferrucci A, Guida P, et al. Use of Electronic Support for Implementing Global Cardiovascular Risk Management. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2010;17(1):37-47. doi:10.2165/11311750-000000000-00000.
11. Gubler EV. Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes. L.: Meditsina, 1978. p. 294. (In Russ.) Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.
12. Borovikov VP. STATISTICA. The art of computer data analysis: for professionals. 2-nd ed. SPb.: Piter, 2003. p. 688. (In Russ.) Боровиков В. П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. СПб.: Питер, 2003. 688 с. ISBN: 5-272-00078-1.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла

Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России. Москва, Россия

Основной причиной неполной реваскуляризации миокарда служит наличие хронической окклюзии коронарной артерии (ХОКА), которая выявляется у каждого четвертого пациента при коронарографии. При этом общепринятый подход к лечению ХОКА еще не разработан.

Цель. Оценить целесообразность выполнения полной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения коронарного русла и хронической окклюзией коронарной артерии.

Материал и методы. Проведено ретроспективное открытое нерандомизированное клиническое исследование, все пациенты ($n=180$) имели многососудистое поражение коронарного русла и ХОКА. Пациенты были подвергнуты эндоваскулярному лечению с целью достижения полной реваскуляризации миокарда. В зависимости от успеха операции пациенты разделились на группы полной и неполной реваскуляризации миокарда. Конечными точками исследования были летальный исход, острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда через 1 год наблюдения; динамика показателей сократимости левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ, объемные и линейные величины ЛЖ) и клинического статуса пациентов (функциональный класс стенокардии и хронической сердечной недостаточности) в исследуемых группах через 1 год наблюдения.

Результаты. Медиана наблюдения составила 12,1 мес. Частота успешной реканализации составила 79,4%. Частота наступления основной комбинированной точки в группе полной реваскуляриза-

ции миокарда составила 5,59%; в группе неполной реваскуляризации миокарда — 21,6% ($p=0,005$).

Заключение. Исследование показало, что полная реваскуляризация миокарда у больных высокого хирургического риска с многососудистым поражением и наличием хронических окклюзий коронарного русла сопровождается низкой частотой интраоперационных осложнений и высоким уровнем успешной реканализации ХОКА. Устранение окклюзий с достижением полной реваскуляризации миокарда приводит к статистически значимому снижению частоты развития основных коронарных событий.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, хронические окклюзии коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, медикаментозная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/10-2020

Получена рецензия 26/10-2020

Принята к публикации 30/10-2020



Для цитирования: Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2697. doi:10.15829/1728-8800-2020-2697

Endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with chronic total occlusion and high surgical risk

Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Feshchenko D. A.

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

The main reason for incomplete myocardial revascularization is the presence of chronic coronary total occlusion (CTO), which is detected in every fourth patient during coronary angiography. At the same time, a generally accepted approach to the treatment of CTO has not yet been developed.

Aim. To assess the rationale of complete myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease (CAD) with chronic total occlusion and high surgical risk.

Material and methods. This retrospective, open-label, non-randomized clinical trial was carried out included 180 patients multivessel CAD and CTO. The patients underwent endovascular surgery for complete myocardial revascularization. Depending on the success of surgery, the patients were divided into groups of complete and incomplete myocardial revascularization. Endpoints were death, acute coronary syndrome, re-revascularization after 1-year follow-up. Left ventricular (LV) contrac-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vasilyevdk@gmail.com

Тел.: +7 (916) 684-39-12

[Васильев Д. К.* — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544].

tility and clinical status of patients in the study groups after 1 year of observation was assessed.

Results. The median follow-up was 12,1 months. The successful rate of revascularization was 79,4%. The incidence of main composite end-point in the group of complete myocardial revascularization was 5,59%, while in the group of incomplete revascularizations — 21,6% ($p=0,005$).

Conclusion. The study showed that low incidence of intraoperative complications and a high successful rate of revascularization are characteristic of complete myocardial revascularization in patients at high surgical risk with multivessel CAD and CTO. Complete myocardial revascularization leads to a significant decrease in the incidence of major coronary events.

Key words: percutaneous coronary intervention, chronic coronary total occlusion, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, medication therapy.

Relationships and Activities: none.

Vasiliev D. K. * ORCID: 0000-0003-2602-5006, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544.

*Corresponding author:
vasilyevdk@gmail.com

Received: 01/10-2020

Revision Received: 26/10-2020

Accepted: 30/10-2020

For citation: Vasiliev D. K., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Shukurov F. B., Feshchenko D. A. Endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with chronic total occlusion and high surgical risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2697. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2697

ИБС — ишемическая болезнь сердца, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОКС — острый коронарный синдром, МТ — медикаментозная терапия, ИМ — острый инфаркт миокарда, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОКА — хроническая окклюзия коронарной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — Area Under Curve, MACE — Major Adverse Cardiac Events, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, SYNTAX score — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score.

Введение

Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА) встречаются в 15-25% случаев у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняется коронарография [1-3]. Основным методом реканализации ХОКА служит чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Однако преимущества данного вида лечения остаются спорными. Доказательная база о пользе реканализации ХОКА основывается на небольшом количестве рандомизированных клинических исследований (РКИ), наблюдательных исследованиях и регистрах. Некоторые исследования показывают, что успешная реканализация окклюзии, в сравнении с безуспешной, приводит к улучшению клинического состояния больных (снижению выраженности симптомов ИБС, повышению толерантности к физической нагрузке). Тем не менее, данные об улучшении отдаленной выживаемости таких пациентов противоречивы [4-6].

Так, РКИ EUROCTO (a randomized multicenter trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of Chronic Total coronary Occlusions) показало, что успешная ЧКВ ХОКА приводит к значительному улучшению функционального статуса пациентов через 12 мес. после операции [7]. Получить хорошие отдаленные результаты лечения ХОКА удалось благодаря появлению линейки коронарных проводников для реканализации ХОКА, внедрению новых техник ЧКВ ХОКА, использованию внутрисосудистой визуализации и накоплению опыта выполнения подобных операций. За последние несколько лет малоинвазивные катетерные технологии были существенно усовершенствованы. Накопленный опыт позволил создать школу эндоваскулярной хирургии хрониче-

ских окклюзий, из которой вышло большое количество опытных хирургов. Наряду с этим важное значение имела гетерогенность групп, включаемых в исследования, разный подход к использованию определения ХОКА и техник реканализации хронических окклюзий. Все это могло влиять на конечные результаты исследований и служить их ограничением. Помимо этого, большинство выполненных к настоящему времени РКИ включали пациентов низкого или среднего хирургического риска, с однососудистым поражением и SYNTAX score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score) <22 баллов.

Целью настоящего исследования было оценить целесообразность выполнения реканализации ХОКА у пациентов ИБС высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения коронарного русла и ХОКА.

Материал и методы

В исследование включено 180 пациентов с многососудистым поражением и наличием окклюзии коронарного русла. Хирургический риск пациентов оценивался с помощью шкалы STS (The Society of Thoracic Surgeons). Все пациенты имели высокий хирургический риск открытой операции аортокоронарного шунтирования (STS ≥ 8), многососудистое поражение (SYNTAX score >22), наличие клинических показаний для эндоваскулярного лечения (верифицированная ишемия миокарда по данным функциональных тестов). Контрольная оценка состояния пациентов выполнялась непосредственно в госпитальном периоде после вмешательства, а также через год после ЧКВ путем телефонного опроса и/или клинико-инструментального обследования пациента.

Определения и конечные точки. ХОКА определялась как отсутствие антеградного кровотока по шкале TIMI 0 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и давностью

>3 мес. [8]. Давность окклюзии оценивалась на основе клинической картины или времени инфаркта миокарда в зоне окклюзированного сосуда. Степень поражения коронарного русла оценивалась по шкале SYNTAX score [9]. Успешным вмешательством считалась реканализация окклюзии с достижением кровотока TIMI 3 и остаточным стенозом имплантированного стента <20%.

Интраоперационными осложнениями считались инфаркт миокарда (ИМ), тампонада сердца, тромбоз стента, перфорация коронарных артерий. Смерть в период госпитализации, экстренное аортокоронарное шунтирование, экстренное ЧКВ, кровотечение, контраст-индуцированная нефропатия и инсульт регистрировались как госпитальные осложнения.

Комбинированная конечная точка включала: летальный исход, развитие острого коронарного синдрома (ОКС) и повторную реваскуляризацию миокарда. Наступление конечной точки регистрировалось через 12 мес. после операции.

Процедура эндоваскулярного вмешательства. Все пациенты получали двойную дезагрегантную терапию до и после операции в течение 6 мес. Пациентам перед ЧКВ внутривенно вводился начальный болюс нефракционированного гепарина 100 МЕ/кг веса. Активированное время свертывания контролировали каждые 30 мин для достижения значения >300 с.

У всех пациентов предпринималась попытка достижения полной реваскуляризации с устранением всех гемодинамически значимых стенозов и реканализацией ХОКА. Выбор стратегии реваскуляризации с помощью антероградного или ретроградного подходов, выбор проводников, микрокатетеров и другого оборудования оставались на усмотрение оператора. При реканализации ХОКА использовались методики параллельных проводников, метод субинтимального прохождения и повторного входа проводника, а также ретроградная реканализация через систему коллатералей. Для стентирования использовались стенты II и III поколения с лекарственным покрытием (сиролимус, эверолимус или зотаролимус). В случае безуспешной реканализации окклюзии пациентам назначалась медикаментозная терапия (МТ). В результате проведенных эндоваскулярных вмешательств были сформированы две группы пациентов — группа с успешной реканализацией ХОКА (полная реваскуляризация миокарда, $n=143$) и группа с безуспешной реканализацией ХОКА (неполная реваскуляризация миокарда, $n=37$).

Статистический анализ. При сравнении категориальных характеристик групп использовался точный тест Фишера. Распределение непрерывных переменных описывалось стандартным набором характеристик. Для сравнения непрерывных величин использовались следующие методы:

- Для нормально распределенных величин — t -тест Стьюдента (в случае равных дисперсий) и Welch's t -тест (в случае неравных дисперсий).
- Для лог-нормальных величин применяли логарифмическое преобразование, после которого величины становятся нормально распределенными.
- Для величин с неизвестным распределением и одинаковой дисперсией — U -критерий Манна-Уитни.

При анализе динамики до и после вмешательства использовался парный t -тест Стьюдента для самих ве-

личин или для лог-преобразований от них. В качестве статистических методов выбраны однофакторный анализ, модель логистической многофакторной регрессии и ROC-анализ.

Результаты

Основные клинические и ангиографические характеристики

Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Средний возраст в группе полной реваскуляризации миокарда составил $63,83 \pm 8,3$ лет, а в группе неполной реваскуляризации миокарда $63,59 \pm 8,78$ лет ($p=0,7646$). 74% пациентов в исследовании были мужчины. Все исходные характеристики пациентов были схожими в сравниваемых группах.

ХОКА чаще всего встречалась в передней межжелудочковой ветви (44,76%), реже в правой коронарной артерии (37,06%) и в огибающей ветви (18,18%). Средняя длина окклюзий составляла 30 мм. Ретроградную реканализацию окклюзии выполняли в 11,1% случаев. Среднее значение исходного SYNTAX score в группе полной реваскуляризации составляло 26,8 баллов; в группе неполной реваскуляризации — 26,2 балла.

Всего осложнения возникли у 12 пациентов, при этом в группе неполной реваскуляризации осложнения возникали статистически значимо чаще, чем в группе с полной реваскуляризацией — 7 (18,9%) vs 5 (3,5%) ($p=0,01826$). Самыми частыми осложнениями были развитие кровотечений, которые возникли в 1,4% случаев в группе полной реваскуляризации и в 5,4% случаев в группе неполной реваскуляризации ($p>0,05$). и контраст-индуцированная нефропатия — 0,7% случаев в группе полной реваскуляризации и 5,4% случаев в группе неполной реваскуляризации миокарда ($p>0,05$). Тампонада сердца развилась в 2 случаях в группе неполной реваскуляризации миокарда и в 1 случае в группе полной реваскуляризации миокарда.

Отдаленные результаты через 12 мес. после ЧКВ ХОКА

Развитие основных коронарных событий (MACE — Major Adverse Cardiac Events) — летальный исход, развитие ОКС, повторная госпитализация, повторная реваскуляризация миокарда) отмечено у 16 пациентов (таблица 2).

В группе полной реваскуляризации общее количество значимых коронарных событий было достоверно ниже в сравнении с группой неполной реваскуляризации — 5,59% vs 21,62%, соответственно ($p=0,005$).

Влияние клинических и морфологических факторов на частоту возникновения MACE было проанализировано через год после вмешательства. По результатам однофакторного анализа клиническими и морфологическими факторами,

Таблица 1

Клинико-демографические показатели в группах полной и неполной реваскуляризации миокарда

Параметр	Группа полной реваскуляризации миокарда (n=143)	Группа неполной реваскуляризации миокарда (n=37)	p
Возраст, лет	63,83±8,3	63,59±8,78	0,7646
Мужской пол, n (%)	107 (74,83)	32 (86,49)	0,1863
Курение, n (%)	27 (18,88)	7 (18,92)	0,3428
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	50 (34,97)	13 (35,14)	1,0
ХСН, n (%)			1,0
Наличие ХСН	71 (49,65)	18 (48,65)	
Отсутствие ХСН	72 (50,35)	19 (51,35)	
ФК стенокардии (%)			0,6664
I ФК	0,7	0	
II ФК	49,65	43,24	
III ФК	49,65	56,76	
ФК ХСН по NYHA (%)			0,2571
I ФК	7,89	16,67	
II ФК	55,26	66,67	
III ФК	36,84	16,67	
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (22,41)	7 (18,92)	0,7988
Нарушения проводимости сердца, n (%)	24 (41,38)	10 (27,03)	0,1906
Онкология, n (%)	3 (5,17)	1 (2,7)	1,0
ХОБЛ/БА, n (%)	5 (3,5)	1 (2,7)	1,0
ГБ, n (%)	143 (100)	37 (100)	1,0
ПИКС, n (%)	110 (76,92)	28 (75,68)	0,8311
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	106 (74,13)	28 (75,68)	1,0
СД, n (%)	37 (25,87)	10 (27,03)	1,0
ХБП, n (%)	18 (12,59)	4 (10,81)	1,0
ФВ ЛЖ (%) по Симпсону	46,78	50,33	0,207
КДР ЛЖ, мм	5,51±0,75	5,47±0,72	0,862
КСР ЛЖ, мм	3,96±0,91	3,84±0,9	0,589
КДО ЛЖ, мл	149,71±46,35	145,61±40,7	0,7760
КСО ЛЖ, мл	70,44±41,27	68,22±35,15	0,922
Ударный объем ЛЖ, мл	74±17,05	73,39±15,88	0,756

Примечание: БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 2

Развитие MACE через год после ЧКВ

MACE, n (%)	Группа полной реваскуляризации (n=143)	Группа неполной реваскуляризации (n=37)	p
Летальный исход	5 (3,5)	3 (8,1)	0,364
ОКС	1 (0,69)	1 (2,7)	0,3698
Повторная реваскуляризация	2 (1,4)	4 (10,8)	0,017
Все MACE	8 (5,59)	8 (21,62)	0,006

повышающими риск возникновения событий MACE, являлись: SYNTAX score >32 баллов и неполная реваскуляризация миокарда (таблица 3). При проведении логистического пошагового регрессионного анализа было подтверждено, что независимыми предикторами возникновения коронарных событий служат SYNTAX score >32 баллов и наличие неполной реваскуляризации миокарда (таблица 3).

Динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до/через год после ЧКВ ХОКА

Показатели ФВ ЛЖ до операции не различались в сравниваемых группах. После операции группы приобретают значимые отличия. Через год после вмешательства в группе полной реваскуляризации ФВ ЛЖ увеличилась с 46,8 до 52,4% ($p<0,0001$). В группе неполной реваскуляризации ФВ ЛЖ уменьшилась с 50,3 до 47,7% ($p<0,005$).

Таблица 3

Многофакторный анализ независимых предикторов возникновения MACE

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,4	0,95-1,15	0,450117
Пол	2,18	0,31-15,51	0,421805
SYNTAX SCORE до операции	2,31	1,66-3,50	<0,0001
Принадлежность к группе неполной реваскуляризации миокарда	16,41	3,62101,23	0,000719
ПИКС	0,25	0,05-1,13	0,074765
МФА	0,25	0,05-1,10	0,075132

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Предикторы неблагоприятного клинического исхода эндоваскулярного лечения ХОКА

Дополнительной задачей нашего исследования было выявить клинические, морфологические и демографические предикторы неблагоприятного клинического исхода эндоваскулярного лечения у больных ИБС с наличием хронических окклюзий коронарного русла. Изучались факторы: неполная реваскуляризация миокарда, пол, возраст (непрерывный показатель), исходный показатель шкалы SYNTAX score >32 баллов, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и мультифокального атеросклероза (МФА). Однофакторный анализ показал, что отношение шансов для “неполной реваскуляризации миокарда” равно 16,41, а для “SYNTAX score >32” равно 2,3 (таблица 3). При проведении логистического пошагового регрессионного анализа выявлено, что независимыми предикторами возникновения коронарных событий служат значение SYNTAX score >32 и неполная реваскуляризация миокарда (таблица 3). Различия между группами “неполной реваскуляризации миокарда” и “SYNTAX score >32” оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Для оценки прогностической значимости модели была рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve), которая составила 0,922, что свидетельствует об очень высокой прогностической значимости модели. Различия между группами по наличию ПИКС и наличию МФА оказались на уровне тенденции ($p = 0,075$ в обоих случаях).

Обсуждение

В нашем исследовании показано, что частота наступления основных событий MACE (летальный исход, развитие ОКС, повторная реваскуляризация миокарда) статистически достоверно ниже в группе полной реваскуляризации миокарда. Аналогичные результаты получены в других ранее опубликованных исследованиях [4, 5, 10]. George S, et al., основываясь на данных 13443 пациентов из национального регистра Великобритании, показали, что реканализация окклюзии и достижение полной реваскуляризации миокарда увеличивает выживаемость в долгосрочной перспективе [11]. В метаана-

лизе, проведенным Ма У, было показано, что ЧКВ ХОКА улучшает выживаемость пациентов и снижает частоту MACE [12]. По данным другого мета-анализа, включавшего 4784 пациентов, успешное эндоваскулярное лечение ХОКА приводит к снижению сердечно-сосудистой смерти без значимого влияния на частоту ИМ и повторной реваскуляризации [13].

Крупные регистры и РКИ убедительно показали, что у пациентов с полной реваскуляризацией миокарда отмечается значительное снижение уровня смертности [14-16]. В РКИ SYNTAX остаточный SYNTAX score >8 баллов был связан с более высокой смертностью от всех причин в течение 5 лет. В группе с остаточным SYNTAX score <8 баллов отмечалось значительное снижение смертности от всех причин [17].

Стоит отметить, что, несмотря на эволюцию катетерных технологий ЧКВ ХОКА, наличие окклюзии по-прежнему остается основной причиной неполной реваскуляризации миокарда. Это связано со сложностью процедуры, риском перипроцедурных осложнений и дефицитом опытных операторов [18]. Наилучшие результаты получают в хирургических центрах, где выполняется большое количество ЧКВ при ХОКА и накоплен соответствующий опыт.

Наряду с этим в литературе представлены результаты исследований, в которых показано отсутствие пользы от вмешательства при хронических окклюзиях коронарного русла. В РКИ DECISION-CTO (Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) сравнивались МТ и хирургическая эндоваскулярная реканализация хронических окклюзий [19]. В исследование было включено 834 пациента. Критерием включения было наличие ХОКА, давностью более 3 мес. Первичная конечная комбинация включала: смерть от всех причин, ИМ, инсульт, любую реваскуляризацию в течение 3 лет. Через 4 года наблюдения частота возникновения конечной точки в группе ЧКВ составила 23,9%, а в группе МТ — 21,4%. Результаты этого исследования показывают, что МТ служит хорошей альтернативой эндоваскулярному лечению ХОКА. Однако

после публикации исследования эксперты выступили с критикой дизайна исследования. Основными проблемами исследования были:

- медленный набор пациентов,
- малое количество пациентов (834 вместо планируемых 1284),
- большой кроссовер пациентов из группы МТ в группу хирургического лечения,
- устранение стенозирующих поражений после рандомизации,
- включение интраоперационных ИМ в структуру всех ИМ,
- 4-летние результаты оценивались на 39% выборки.

Частота смерти от всех причин составила 3,6% в группе ЧКВ и 5,3% в группе МТ. При этом частота смерти по кардиальной причине составила 1,9% в группе ЧКВ и 3,5% в группе МТ, соответственно. Эти различия также не достигли статистической значимости, но, учитывая, что результаты оценивались на 39% выборки, можно сделать предположение, что разница в частоте смерти достигла бы значимости при анализе большего количества пациентов через 4 года наблюдения. По результатам этого исследования нельзя сделать вывод об очевидной пользе ЧКВ при ХОКА в сравнении с медикаментозной терапией. Однако консервативный вариант также не доказал своей эффективности перед хирургическим вмешательством.

Частота успешной реканализации ХОКА в настоящем исследовании достигла 79,4%. Аналогичные данные получены во французском регистре пациентов с ХОКА, где частота успеха составила 75,9% [16]. Частоту успеха удалось увеличить благодаря на-

копленному опыту, применению коронарных проводников нового поколения, баллонных катетеров низкого профиля, микрокатетеров, стентов последней генерации и использование ретроградных методик реканализации. Частота осложнений составила 6,6%, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований и данными регистров [5, 17]. Основными осложнениями были развитие кровотечений и контраст-индуцированная нефропатия. Тампонада сердца развилась в 2 случаях в группе безуспешной реканализации ХОКА.

Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным, полная реваскуляризация миокарда у больных высокого хирургического риска с многососудистым поражением и наличием хронических окклюзий коронарного русла сопровождается низкой частотой интраоперационных осложнений и высоким уровнем успешной реканализации ХОКА. Полная реваскуляризация миокарда приводит к статистически значимому снижению частоты развития основных коронарных событий в сравнении с группой неполной реваскуляризации миокарда через 12 мес. наблюдения. Предикторами неблагоприятного клинического исхода через 12 мес. после эндоваскулярного лечения являются неполная реваскуляризация миокарда и тяжелая степень многососудистого поражения по шкале SYNTAX score >32 баллов.

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

Литература/References

1. Fefer P, Knudtson M, Cheema A, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):991-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
2. Råmunddal T, Hoebels L, Henriques JPS, et al. Chronic total occlusions in Sweden — a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One.* 2014;9(8):e103850. doi:10.1371/journal.pone.0103850.
3. Werner GS, Gitt AK, Zeymer U, et al. Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: impact on therapy and outcome in present day clinical practice. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(7):435-41. doi:10.1007/s00392-009-0013-5.
4. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3189-98. doi:10.1093/eurheartj/ehv450.
5. Sapontis J, Salisbury A, Yeh R, et al. Early Procedural and Health Status Outcomes After Chronic Total Occlusion Angioplasty: A Report From the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures). *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1523-1534. doi:10.1016/j.jcin.2017.05.065.
6. Habara M, Tsuchikane E, Muramatsu T, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion outcome according to operator experience from the Japanese retrograde summit registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(6):1027-35. doi:10.1002/ccd.26354.
7. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2484-2493. doi:10.1093/eurheartj/ehy220.
8. Sianos G, Werner G, Galassi A, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention.* 2012;8(1):139-45. doi:10.4244/EIJV8I1A21.
9. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72. doi:10.1056/NEJMoa0804626.
10. Jang WJ, Yang JH, Choi SH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(2):271-279. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.010.

11. George S, Cockburn J, Clayton TC, et al. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: analysis from the U.K. Central Cardiac Audit Database. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):235-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.040.
12. Ma Y, Li D, Li J, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for patients with chronic total occlusion: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis*. 2018;10(5):2960-7. doi:10.21037/jtd.2018.04.140.
13. Abo-Aly M, Misumida N, Backer N, et al. Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent Versus Optimal Medical Therapy for Chronic Total Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(10):908-15. doi:10.1177/0003319719858823.
14. Boukantar M, Loyeau A, Gallet R, et al. Angiography and Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Coronary Occlusion in Daily Practice (from a Large French Registry [CARDIO-ARSIF]). *Am J Cardiol*. 2019;124(5):688-695. doi:10.1016/j.amjcard.2019.05.062.
15. Wu K-Z, Huang Z-H, Zhong Z-A, et al. Successful treatment of complex coronary chronic total occlusions improves midterm outcomes. *Ann Transl Med*. 2019;7(9):194. doi:10.21037/atm.2019.05.09.
16. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation*. 2006;113(20):2406-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612267.
17. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(3):535-41. doi:10.1093/ejcts/ezr105.
18. Quadri G, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Complete or incomplete coronary revascularization in patients with myocardial infarction and multivessel disease: A propensity score analysis from the "real-life" BleedMACS (bleeding complications in a multicenter registry of patients discharged with diagnosis of acute coronary syndrome) registry. *EuroIntervention*. 2017;13(4):407-414. doi:10.4244/EIJ-D-16-00350.
19. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion. *Circulation*. 2019;139(14):1674-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313.

Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью

Нуритдинов Н. А., Камилова У. К.

Ташкентская медицинская академия. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) во взаимосвязи с активностью нейрогуморальных факторов и сравнительную эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов — спиронолактона и эплеренона у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследован 131 больной ишемической болезнью сердца с ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association). Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН согласно классификации NYHA, по данным теста шестиминутной ходьбы: группа больных с ФК I (n=31), ФК II (n=51) и ФК III (n=49).

Результаты. В исследовании выявлено, что клиническое течение ХСН и диастолическая дисфункция ЛЖ ассоциируются с повышенным уровнем нейрогормонов и характеризуются достоверно высокими уровнями альдостерона (Ал) и норадреналина (НА) у больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ. Выявлена корреляция между уровнем нейрогормонов Ал и НА и показателями ремоделирования сердца: обратная корреляция с показателем фракции выброса ($r=-0,68$, $r=-0,61$, соответственно) и прямая корреляция с конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r=0,58$, $r=0,66$, соответственно). Длительное комплексное лечение с включением спиронолактона и эплеренона оказывает положительный эффект, снижая уровень нейрогормонов — Ал и НА. У больных с ХСН II ФК оба препарата оказывали положительный эффект на уровень Ал и НА, снижая их на 26,6% и 20,2% в группе спиронолактона, на 28,4% и 24,6% в группе эплеренона, соответ-

ственно. При этом у больных с ХСН III ФК снижение уровня Ал на фоне эплеренона было более выраженным, чем при терапии спиронолактоном: 32,1% vs 20,2%, соответственно.

Заключение. У больных с ХСН комплексная терапия с включением спиронолактона достоверно снижала уровень нейрогормонов в основном у больных с ХСН II ФК, в меньшей степени эффект проводимой терапии проявлялся у больных III ФК, что позволяет утверждать, что комплексная терапия со спиронолактоном по эффективности влияния на уровень нейрогормонов уступает терапии эплереноном.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, альдостерон, норадреналин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/01-2020

Получена рецензия 05/02-2020

Принята к публикации 10/04-2020



Для цитирования: Нуритдинов Н. А., Камилова У. К. Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2464. doi:10.15829/1728-8800-2020-2464

Effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure

Nuritdinov N. A., Kamilova U. K.

Tashkent Medical Academy. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study the effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure (HF).

Material and methods. We examined 131 patients with coronary artery disease and NYHA class I-III HF. Patients were randomized into groups depending on HF class: class I (n=31), class II (n=51) and class III (n=49).

Results. The study revealed that the clinical course of HF and LV diastolic dysfunction are associated with an increased level of neurohormones and are characterized by significantly high levels of aldosterone and norepinephrine in patients with a restrictive LV diastolic dysfunction. A correlation was found between the level of neurohor-

mones (aldosterone and norepinephrine) and heart remodeling parameters: an inverse correlation with an ejection fraction ($r=-0,68$, $r=-0,61$, respectively) and a direct correlation with LV end-diastolic volume ($r=0,58$, $r=0,66$, respectively). Long-term treatment with spironolactone and eplerenone had a positive effect, reducing the level of mentioned neurohormones. In patients with class II HF, both drugs had a positive effect on the level of aldosterone and norepinephrine, reducing them by 26,6% and 20,2% in the spironolactone group and by 28,4% and 24,6% in the eplerenone group, respectively. In patients with class III HF, the decrease in aldosterone level was more pronounced in those taking eplerenone than spironolactone: 32,1% vs 20,2%, respectively.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: umida_kamilova@mail.ru, doctorlightmed@mail.ru

Тел.: +99871 234-30-77, +99890 989-79-40

[Нуритдинов Н. А. — доктор философии (PhD) по медицинским наукам, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-9110-9922, Камилова У. К.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-1190-7391].

Conclusion. In patients with HF, combination therapy with the inclusion of spironolactone significantly reduced the level of neurohormones mainly in patients with class II HF and, to a lesser extent, in those with class III HF. This suggests that combination therapy with spironolactone is less effective than with eplerenone in relation to neurohormones' levels. **Key words:** heart failure, diastolic dysfunction, aldosterone, norepinephrine, mineralocorticoid receptor antagonists.

Relationships and Activities: none.

Nuritdinov N. A. ORCID: 0000-0001-9110-9922, Kamilova U. K. * ORCID: 0000-0002-1190-7391.

*Corresponding author: umida_kamilova@mail.ru, doctorlightmed@mail.ru

Received: 26/01-2020

Revision Received: 05/02-2020

Accepted: 10/04-2020

For citation: Nuritdinov N. A., Kamilova U. K. Effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2464. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2464

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, Ал — альдостерон, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, НА — норадреналин, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IVRT — время изоволюметрического расслабления, Е — максимальная скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердия, DT — время замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения, Е/А — соотношение скоростных показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, NYHA — New-York Heart Association.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Социальная значимость данного заболевания определяется высокой смертностью больных, наиболее частой причиной госпитализации, ухудшением качества жизни и ограничением трудоспособности больных [1, 2]. Распространённость ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2%, т.е. ~10 млн чел. имеют клинические признаки сердечной недостаточности (СН) и столько же — дисфункцию миокарда без признаков СН. Существуют данные о том, что нарушения диастолических свойств миокарда предшествуют снижению насосной функции левого желудочка (ЛЖ). Результаты исследований свидетельствуют, что у 30-50% всех пациентов с клиническими признаками СН либо нормальная, либо близкая к ней фракция выброса (ФВ) ЛЖ, хотя при этом у них выявляют признаки релаксационных нарушений миокарда различной степени выраженности, т.е. причиной СН являются диастолические расстройства [3]. Среди множества факторов, которые определяют диастолическое наполнение ЛЖ, наибольшее значение придают активному расслаблению миокарда ЛЖ в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам самого миокарда, степени его ригидности. В европейских странах процент больных ХСН с сохранённой систолической функцией ЛЖ колеблется от 13% до 74%, в Японии составляет 35%. В США среди пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, частота систолической дисфункции и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ приблизительно одинаковая [4]. При анализе прогрессирования ХСН представляет интерес изучение диастолической функции ЛЖ, т.к. диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв (способность к выпол-

нению нагрузки), а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий [5, 6]. В патогенезе ХСН важная роль отводится активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7, 8]. В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) благоприятно влияет на продолжительность жизни и прогноз пациентов с ХСН. Раннее назначение АМКР является особенно важным у пациентов с ХСН после острого инфаркта миокарда, т.к. эти препараты способны замедлять ремоделирование миокарда ЛЖ. Результаты исследований RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) и EPINESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) служат убедительной доказательной базой того, что применение АМКР у пациентов с тяжелой ХСН является оправданным [9].

Цель. Изучить диастолическую функцию ЛЖ во взаимосвязи с активностью нейрогуморальных факторов и сравнительную эффективность АМКР — спиронолактона и эплеренона у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследован 131 больной ишемической болезнью сердца (мужчины в возрасте 38-60 лет, средний возраст — $54,51 \pm 6,89$ лет) с ХСН I-III функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association). Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН с использованием теста шестиминутной ходьбы: группа больных с ФК I — 31 пациент, с ФК II — 51 и с ФК III — 49 пациентов. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. В обследование не включали больных со сложными аритмиями, острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хроническими

обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями печени и почек.

Всем обследованным больным регистрировали электрокардиограмму, выполняли комплекс клинических, функциональных и биохимических исследований. Клиническое состояние больных оценивали по тесту шестиминутной ходьбы, шкале оценки клинического состояния, модифицированной В.Ю. Мареевым (2000). Диастолическую функцию сердца и процессы ремоделирования изучали методами эхокардиографии с доплерографией. Показатели нейрогуморальной системы — уровни альдостерона (Ал) и норадреналина (НА) в плазме крови оценивали методом иммуноферментного анализа.

В схему стандартной терапии входили: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 84%, антагонисты ангиотензиновых рецепторов — 16%, бета-блокаторы — 100%, петлевые диуретики — 36%, спиронолактон — 41%, эплеренон — 35%, антиагреганты — 94%, нитраты — 28%, статины — 89%.

Сравнительную эффективность АМРК изучали путем деления больных на 2 группы: первую группу (I) составили 51 больной с ХСН, которые в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии принимали спиронолактон (26 пациентов с ХСН II ФК и 25 — III ФК); вторую группу (II) составили 49 больных, принимавших эплеренон (25 пациентов с ХСН II ФК и 24 — III ФК). Дозу обоих препаратов титровали до 25–50 мг/сут. (средняя доза спиронолактона составила $31,5 \pm 10,6$, средняя доза эплеренона составила $29,4 \pm 11,5$). Группы больных были рандомизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel — 2017, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA-6,0. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F — критерий Фишера). Для сравнения групп по качественным признакам использован критерий — χ^2 , а для изучения зависимости между количественными переменными — корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми изменениями был принят уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования нарушения диастолической функции исходно были определены у 74,8% больных с ХСН ($n=98$). При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 38,9% ($n=51$), II тип (псевдонормальный) у 21,4% ($n=28$), III тип (рестриктивный) у 14,5% ($n=19$) больных. Анализ типов нарушения диастолической функции в зависимости от ФК ХСН показал, что у больных с ХСН I ФК нарушения диастолической функции имеются у 58,1% ($n=18$) больных, при этом выявлены только I тип (замедленной релаксации) у 12 (38,7%) больных и II тип (псевдонормальный) у 6 (19,4%) больных. У больных с ХСН II ФК ДД была определена у 39 (76,5%) больных: I тип (замедленной релаксации) у 22 (43,1%) больных, II тип (псевдонормальный) у 10 (19,6%) больных, III тип (рестриктивный) — у 7 (13,7%) больных.

У больных с ХСН III ФК ДД была диагностирована у 81,6% ($n=40$) больных: I тип (замедленной релаксации) у 17 (34,7%) больных, II тип (псевдонормальный) у 11 (22,4%) и III тип (рестриктивный) у 12 (24,5%) больных.

Нарушения ДД ЛЖ характеризовались изменениями как скоростных, так и временных параметров. У обследованных больных с ХСН обнаружена ассоциация между изменениями показателя максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), достоверным уменьшением времени замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (DT, мс) и прогрессированием ХСН (таблица 1).

Таким образом, анализ типов ДД показал преобладание нарушения релаксации у 38,9% больных с ХСН, увеличение числа больных с ДД и увеличение числа больных с рестриктивным типом нарушения диастолической функции при увеличении ФК ХСН.

С целью изучения нейрогуморальных факторов у больных с ХСН II–III ФК были исследованы уровни Ал и НА. Анализ результатов исследования показал, что у больных с ХСН имеет место активация нейрогуморальных факторов в виде увеличения содержания Ал и НА у всех обследованных больных.

Таблица 1

Показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН ($M \pm SD$)

Показатель	I ФК	II ФК	p	III ФК	p
E, см/с	$57,8 \pm 9,03$	$61,7 \pm 13,4$	$p < 0,05$	$74,5 \pm 15,8$	$p < 0,05$
A, см/с	$62,3 \pm 16,3$	$63,3 \pm 15,05$	$p > 0,05$	$53,7 \pm 16,3$	$p < 0,05$
E/A	$0,946 \pm 0,385$	$1,036 \pm 0,397$	$p > 0,05$	$1,45 \pm 0,267$	$p < 0,05$
IVRT, мс	$108,5 \pm 11,2$	$104,6 \pm 14,3$	$p > 0,05$	$91,13 \pm 16,4$	$p > 0,05$
DT, мс	$202,2 \pm 18,25$	$184,4 \pm 21,91$	$p > 0,05$	$175,3 \pm 29,54$	$p < 0,05$

Примечание: p — достоверность показателей по отношению к I ФК.

Таблица 2

Содержание Ал и НА в плазме крови у больных с ХСН в зависимости от типов ДД ЛЖ (М±SD)

Показатели	Контрольная группа n=15	I тип (n=31)	II тип (n=25)	III тип (n=19)
Ал (пг/мл)	184,1±21,34	274,1±52,15	299,4±84,3	333,8±84,3
НА (пг/мл)	447,5±20,95	712,3±52,4	824,6±45,0	1005,0±61,2

У больных с ХСН II ФК содержание Ал было выше на 40,3% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе больных с ХСН III ФК увеличение содержания Ал составляло 74,8% ($p<0,001$). Соответственно уровень альдостерона был выше в 1,4 раза при ХСН II ФК и в 1,8 раза при ХСН III ФК.

У больных с ХСН II ФК отмечался и более высокий уровень НА — на 85,2% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе больных с ХСН III ФК увеличение содержания НА составило 135,2% ($p<0,001$). Соответственно, уровень НА был выше в 1,9 раза при ХСН II ФК и в 2,4 раза при ХСН III ФК.

Содержание Ал при ХСН II ФК колебалось от 195,9 до 321,4 пг/мл, а при ХСН III ФК — от 242,8 до 411,6 пг/мл. Колебания содержания НА у больных с ХСН II ФК составили 762,9–894,5 пг/мл, а у больных с ХСН III ФК — 926,6–1178,2 пг/мл. Учитывая эти колебания, проанализировали распределение обследуемых больных по содержанию уровня исследуемых гормонов в пределах значений ниже медианы (средневысокий уровень) и выше медианы (высокий уровень).

Анализ результатов исследования у больных с ХСН II ФК показал, что средневысокое увеличение Ал имело место у 22 (57,9%) обследованных больных, НА у 20 (52,6%), а высокий уровень Ал, т.е. значения выше медианы, наблюдали у 19 (50%) и НА у 16 (42,1%) больных. У больных с ХСН III ФК высокое увеличение уровня Ал отмечали у 19 (54,3%) больных, а НА у 22 (62,9%). Таким образом, у больных с ХСН II ФК преобладали средневысокие уровни нейрогормонов, тогда как у больных с III ФК отмечалось преобладание высоких уровней Ал и НА. При этом средневысокий уровень повышения Ал наблюдался чаще, чем повышение НА.

Был проведен анализ взаимосвязи уровня нейрогормонов в зависимости от нарушений диастолической функции ЛЖ. У больных с ХСН достоверное увеличение НА и Ал ассоциировано с ФК ХСН и типом ДД ЛЖ: у больных с ХСН III ФК и рестриктивным типом ДД ЛЖ наблюдалось преобладание высокого уровня повышения нейрогормонов НА и Ал (таблица 2).

Таким образом, у больных с ХСН с прогрессированием заболевания наблюдается достоверное увеличение нейрогормональных факторов Ал, НА: у больных с ХСН II ФК преобладали средневысо-

кие значения нейрогормонов, с III ФК ХСН — высокий уровень повышения нейрогормонов НА и Ал. ДД ЛЖ у больных ХСН с рестриктивным типом ДД ЛЖ ассоциировалась с достоверно высокими уровнями Ал и НА.

Далее был проведен анализ показателей диастолической функции у больных I и II групп через 6 мес. лечения. У больных I группы с включением в схему лечения спиронолактона показатель диастолической функции пик Е уменьшился на 10,4% ($p<0,05$), пик А (скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердия) увеличился на 11,5% ($p<0,02$), что сопровождалось улучшением показателей времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и DT на 7,6 и 11,7%, соответственно ($p<0,05$). У больных с ХСН III ФК изменения этих показателей также были достоверными и составили 14,8 ($p<0,01$) и 12,4% ($p<0,05$), соответственно. Величина отношения Е/А (соотношение скоростных показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ) составила $1,31\pm0,18$. Показатели IVRT и DT улучшились на 9,9 ($p<0,05$) и 13,1% ($p<0,01$).

У больных II группы с ХСН I ФК после 6 мес. лечения отмечалось улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, что выражалось в снижении показателя Е на 12,2% и увеличении показателя А на 14,5%. Выявлено достоверное улучшение показателей IVRT. У больных с ХСН II ФК наблюдалось снижение пика Е на 12,6% ($p<0,01$) и увеличение пика А на 12,1% ($p<0,05$); IVRT и DT составили $89,17\pm10,14$ мс ($p<0,05$) и $173,42\pm14,27$ мс ($p<0,01$). У больных с ХСН III ФК значение пика Е снижалось на 13,9% ($p<0,01$), пик А увеличился на 14,9% ($p<0,01$), что сопровождалось достоверным снижением отношения Е/А.

Оценка диастолической функции ЛЖ у больных ХСН в динамике лечения показала положительное изменение ее структуры: через 6 мес. лечения ДД определилась у 76 (58%) больных. Из них у 33,6% ($n=44$) определен I тип (нарушение расслабления), у 14,5% ($n=19$) больных II тип (псевдонормальный) и у 9,9% ($n=13$) больных III тип (рестриктивный) ДД ЛЖ.

Анализ ДД ЛЖ в зависимости от ФК ХСН через 6 мес. лечения показал, что у больных с ХСН I ФК I тип выявлялся у 8 (25,8%) больных, II тип — у 2 (6,5%) больных. У больных I группы с ХСН II

Таблица 3

Изменение содержания Ал и НА в плазме крови у больных с ХСН II и III ФК при длительной терапии с включением спиронолактона ($M \pm SD$)

Показатели	Группы больных	Исходные значения	Через 6 мес.	p
Ал (пг/мл)	ФК II n=18	246,8 \pm 60,81 247,6 (193,7; 263,4)	197,0 \pm 50,7 199,4 (150,9; 213,7)	<0,05
	ФК III n=16	302,6 \pm 73,7 288,3 (243,5; 330,4)	269,6 \pm 70,8 256,8 (215,6; 300,8)	>0,05
НА (пг/мл)	ФК II n=18	633,0 \pm 167,9 665,5 (469,1; 785,3)	464,6 \pm 131,3 247,6 (334,5; 585,8)	<0,001
	ФК III n=16	942,5 \pm 236,9 919,3 (756,5; 1097,1)	751,9 \pm 198,78 731,4 (576,8; 799,6)	<0,05

Примечание: p — достоверность показателей по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Изменение содержания Ал и НА в плазме крови у больных ХСН II и III ФК при длительной терапии с включением эплеренона ($M \pm SD$)

Показатели	Группы больных	Исходные значения	Через 6 мес.	p
НА (пг/мл)	ФК II n=17	635,6 \pm 176,4 (454,9; 814,4)	455,1 \pm 129,7 (337,1; 548,1)	<0,01
	ФК III n=17	945,2 \pm 236,7 (756,5; 1091,91)	646,2 \pm 181,6 (500,9; 756,7)	<0,001
Ал (пг/мл)	ФК II n=17	245,9 \pm 56,6 (196,8; 292,7)	185,4 \pm 46,14 (144,3; 228,3)	<0,01
	ФК III n=17	304,5 \pm 79,4 (239,0; 340,0)	247,9 \pm 67,1 (199,4; 269,1)	<0,05

Примечание: p — достоверность показателей по сравнению с исходными значениями.

ФК ДД ЛЖ обнаружена у 20 (76,9%) больных, из них I тип у 12 (46,2%) больных, II тип у 5 (19,2%) больных, III тип у 3 (11,5%) больных. После 6-месячной терапии с включением в схему лечения спиронолактона частота ДД ЛЖ составила 18 (69,2%), при этом I тип выявлен у 11 (42,3%) больных, II тип у 4 (15,4%) и III тип у 3 (11,5%) больных. У больных с ХСН III ФК ДД ЛЖ исходно была выявлена у 20 (80%) из 25, из них I тип у 8 (32%) больных, II тип и III тип по 6 (24%) чел. в группах. Анализ полученных данных показал, что после лечения ДД ЛЖ определялась у 19 (76%) больных, из них I тип у 8 (32%) больных, II тип у 6 (24%) и III тип у 5 (20%) больных.

У больных с ХСН II ФК II группы ДД ЛЖ была выявлена у 19 (76%) больных, из них I тип у 10 (40%) больных, II тип у 5 (20%) больных и III тип у 4 (16%) больных. После 6 мес. терапии с включением в схему лечения эплеренона ДД ЛЖ наблюдалась у 13 (50%) больных: I тип у 9 (36%) больных, II тип у 3 (12%) и III тип у 1 (4%) больного. У больных данной группы с ХСН III ФК ДД ЛЖ выявлена у 20 (83,3%) из 24, из них I тип у 9 (37,5%) больных, II тип у 5 (20,8%) и III тип у 6 (25%) больных. Анализ этих параметров после лечения показал, что ДД ЛЖ обнаружена у 16 (66,6%) vs 20 (83,3%), при этом I тип встречался у 8 (33,3%) больных, II тип и III тип у 4 (16,7%) больных по группам, соответственно.

Анализ результатов влияния 6-месячной комплексной терапии с применением спиронолактона

на содержание нейrogормонов в крови у больных с ХСН показал, что положительное влияние такого вмешательства в большей степени проявляется у больных с ХСН II ФК (таблица 3). Так, в результате проводимой терапии у больных с ХСН II ФК содержание Ал снижалось на 26,6% ($p < 0,001$) от исходных значений, а содержание НА — на 20,2% ($p < 0,05$). У больных с ХСН III ФК наблюдалось достоверное снижение уровня Ал на 20,2% ($p < 0,05$) уровня НА — 10,9% ($p < 0,05$) от исходного значения.

Результаты изучения влияния 6-месячной терапии эплереноном на содержание НА и Ал в крови свидетельствуют об их снижении у больных ХСН II и III ФК. В результате проводимой терапии у больных II ФК отмечалось достоверное снижение содержания Ал на 28,4% ($p < 0,01$), а НА на 24,6% ($p < 0,01$) от исходных показателей. У больных с ХСН III ФК Ал снизился на 32,1% ($p < 0,001$), а НА на 19,8% ($p < 0,05$) от исходных показателей (таблица 4).

Длительное комплексное лечение больных с ХСН с включением АМРК наряду с достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением клинического состояния больных, показателей нейrogуморальных факторов способствовало улучшению диастолической функции ЛЖ — снижению количества больных с ДД ЛЖ до 58%, улучшению показателей качества жизни больных, которые были более выражены в группе больных, принимающих эплеренон. В обеих группах достигнута положительная динамика структуры

ФК ХСН: уменьшилось число больных с ХСН III ФК за счет увеличения доли больных I-II ФК.

Обсуждение

ДД ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии. Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема [10]. Нарушения диастолической функции исходно были определены у 80,9% больных ХСН. При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 40,5% больных, II тип (псевдонормальный) у 25,9%, III тип (рестриктивный) у 14,5% больных. Анализ типов нарушения диастолической функции в зависимости от ФК ХСН показал, что у больных с ХСН I ФК нарушения диастолической функции были определены у 76% больных, при этом были определены только I тип (замедленной релаксации) — в 43,2% случаев, II тип (псевдонормальный) — в 21,6%. У больных с ХСН II ФК ДД была определена у 80% больных: I тип (замедленной релаксации) — у 42,9% больных, II тип (псевдонормальный) — у 28,6%, III тип (рестриктивный) — у 12,2% больных. У пациентов с ХСН III ФК ДД была определена у 81,2% больных: I тип (замедленной релаксации) — у 35,6% больных, II тип — (псевдонормальный) — у 26,7% и III тип (рестриктивный) — у 28,8% больных.

Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности и дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Доказано, что с рестриктивным нарушением диастолической функции высоко коррелируют ФК по NYHA, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных с ХСН. Выявление рестриктивного типа ДД независимо от состояния систолической функции и других адаптационно-компенсаторных механизмов при ХСН свидетельствует о более тяжелом течении этого заболевания [11].

Многоцентровые рандомизированные исследования показали, что уже на ранних этапах развития дисфункции ЛЖ происходит активация нейрогуморальных систем. Уровни маркеров активации симпатoadреналовой системы — адреналина

и НА — прямо пропорциональны тяжести клинических проявлений ХСН и могут служить предикторами прогноза ХСН, поскольку длительное повышение симпатической активности способствует активации ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы и других нейrogормонов [12]. У пациентов с ХСН наряду с повышением уровня Ал в плазме крови нарушается “правильная” регуляция работы минералокортикоидных рецепторов не только в миокарде. Итог чрезмерной активации фибробластов Ал — усиление синтеза и накопление коллагена III (“неправильного”) типа, что повышает жесткость миокарда. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии миокарда ведет к гибели части кардиомиоцитов, ускоряя процессы фиброза сердечной мышцы. Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления ЛЖ, но и развитие его систолической дисфункции [13].

Проведенный анализ взаимосвязи уровня нейrogормонов в зависимости от нарушений диастолической функции ЛЖ показал достоверное увеличение Ал и НА в плазме крови, которые ассоциировалось с типом ДД ЛЖ у обследованных больных: у больных с I типом ДД ЛЖ увеличение содержания Ал и НА составило 48,9% ($p<0,001$) и 59,2% ($p<0,001$), со II типом — 62,6% ($p<0,001$) и 84,3% ($p<0,001$), а у больных с III типом — 81,3% ($p<0,001$) и 124,6% ($p<0,001$), соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы.

Эффективность влияния АМКР спиронолактона и эплеренона в комплексной терапии на уровень нейrogормонов оказалась почти одинаковой в обеих группах у больных с ХСН II ФК. В то же время, у больных с ХСН III ФК выявлено явное превосходство комплексной терапии с эплереноном по сравнению со спиронолактоном. В группе больных, принимавших эплеренон, уровни Ал и НА снижались на 32,0% и 19,8%, соответственно, тогда как в группе спиронолактона всего на 20,2% и 10,9%, при этом снижение НА было недостоверно относительно исходного показателя. Определение особенностей нейрогуморальных нарушений может быть одним из основных направлений для разработки прогностических критериев ХСН. Исходя из современных представлений известно, что Ал вовлечен в целый ряд механизмов развития ХСН: способствует периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок, а повышенный синтез Ал всегда оказывает негативное влияние на прогноз больных [14]. Ранняя диагностика ХСН и ДД ЛЖ и, следовательно, раннее начало лечения этой категории больных является залогом успеха в улучшении прогноза и профилактике смертности от СН. Многоцентровые исследования EMPHASIS

(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) продемонстрировали, что применение АМКР у больных с ХСН снижает риск общей смертности и внезапной смерти [15].

Заключение

В представленном исследовании выявлено, что клиническое течение ХСН и ДД ЛЖ ассоциируются с повышенным уровнем нейrogормонов и характеризуются достоверно более высокими уровнями

Ал и НА у больных с рестриктивным типом ДД ЛЖ. Длительное комплексное лечение с включением спиронолактона и эплеренона оказывает положительный эффект, снижает уровень Ал и НА, при этом у больных с ХСН II ФК оба препарата оказывали положительный эффект на уровень этих нейrogормонов. У больных с ХСН III ФК высокоэффективным является препарат эплеренон.

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

Литература/References

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
2. Kamilova U, Nuritdinov N. Study of endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis. *JACC*. 2017;70(16):147. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.533.
3. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(22):e1054-e1091. doi:10.1161/CIR.0000000000000490.
4. Leite S, Rodrigues S, Tavares-Silva M, et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(10):H1648-54. doi:10.1152/ajpheart.00397.2015.
5. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
6. Obrezan AG, Kulikov NV. Neurohumoral imbalance in chronic heart failure: classic and modern positions. *Russ J Cardiol*. 2017;(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
7. Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):263-77. doi:10.1007/s10741-017-9608-5.
8. Kamilova UK, Rasulova ZD, Zakirova GA, Toshev BB. Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):35-40. (In Russ.) Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-35-40.
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
10. Nelassov N, Safonov D, Babaev M, et al. New Echocardiographic Morphofunctional Diastolic Index (MFDI) in Differentiation of Normal Left Ventricular Filling from Pseudonormal and Restrictive. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2013;7(12):902-4. ISNI:0000000091950263.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202-12. doi:10.1111/bcp.12012.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al 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):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
14. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
15. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598-603. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.063.

Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Бунова С. С.¹, Жернакова Н. И.¹, Скирденко Ю. П.², Николаев Н. А.²

¹ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

(НИУ "БелГУ"). Белгород; ²ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. Омск, Россия

Цель. Изучить количественные показатели приверженности модификации образа жизни, медицинскому сопровождению, лекарственной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы. В одномоментное исследование было включено 683 респондента: 168 больных артериальной гипертензией (АГ), 196 больных стабильной стенокардией (СС), 141 больной с фибрилляцией предсердий (ФП), 178 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В качестве инструмента оценки приверженности использован вопросник количественной оценки приверженности ("КОП-25"). Для всех показателей приверженности (приверженность лекарственной терапии, приверженность медицинскому сопровождению, приверженность модификации образа жизни) уровень значений $\leq 75\%$ расценивали как недостаточный. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты. К лекарственной терапии готовы $\sim 1/3$ респондентов, уровень приверженности у которых $>75\%$. Среди больных несколько большую готовность к лечению продемонстрировали пациенты со СС и ФП, но уровень даже у 40% достаточно приверженных респондентов не преодолен ни в одной когорте. В результате оценки приверженности медицинскому сопровождению у больных хроническими ССЗ, оказалось, что $\sim 2/3$ больных не готовы к медицинскому сопровождению, наименьшую готовность к медицинскому сопровождению продемонстрировали больные со СС, несколько

лучше результаты при АГ и ХСН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что именно приверженность модификации образа жизни является наиболее низкой из всех компонентов приверженности. Достаточную готовность к изменению образа жизни показали лишь 18,5% больных АГ, 25,5% больных СС, 26,2% больных с ФП и 23,1% больных с ХСН.

Заключение. В результате исследования выявлено значительное количество ($\sim 2/3$) больных ССЗ, имеющих недостаточную приверженность, что диктует необходимость оценки эффективности терапии и особенностей течения заболевания в условиях низкой приверженности с последующей разработкой индивидуализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: приверженность, артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/08-2020

Получена рецензия 28/08-2020

Принята к публикации 10/09-2020



Для цитирования: Бунова С. С., Жернакова Н. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2665. doi:10.15829/1728-8800-2020-2665

Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients

Bunova S. S.¹, Zhernakova N. I.¹, Skirdenko Yu. P.², Nikolaev N. A.²

¹National Research University "Belgorod State University" (BelSU). Belgorod; ²Omsk State Medical University. Omsk, Russia

Aim. To study the quantitative parameters of adherence to lifestyle modification, medical support, and therapy in patients with cardiovascular diseases (CVD).

Material and methods. This cross-sectional study included 683 respondents: 168 patients with hypertension (HTN); 196 patients with stable angina; 141 patients with atrial fibrillation (AF); 178 patients with heart failure (HF). We used N. A. Nikolaev questionnaire for adherence assessment. For all adherence parameters, the level $\leq 75\%$ was regarded as insufficient. The study was carried out in accordance with Good

Clinical Practice and Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all participating clinical centers. All patients signed written informed consent.

Results. Approximately 1/3 of respondents agreed to receive therapy. The adherence level was $>75\%$. Patients with angina and AF were more likely to receive therapy. It turned out that that approximately 2/3 of patients were not ready for medical support. Patients with angina were less ready for medical support, while those with HTN and HF had higher values of adherence. Adherence to lifestyle modification was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Zhernakova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 560-59-90

[Бунова С. С. — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8430-6215, Жернакова Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Скирденко Ю. П. — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, проректор по медицинской деятельности и региональному здравоохранению, ORCID: 0000-0002-3758-4930].

lowest among analyzed parameters. Only 18,5% of hypertensive patients, 25,5% of patients with angina, 26,2% of AF patients and 23,1% of patients with HF were ready to change the lifestyle.

Conclusion. The study revealed a significant number (~2/3) of CVD patients with insufficient adherence, which specifies the need to assess the effectiveness of therapy and course of the disease in conditions of low adherence and to develop individualized therapeutic strategies.

Key words: adherence, hypertension, stable angina, atrial fibrillation, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Bunova S.S. ORCID: 0000-0001-8430-6215, Zhernakova N.I.* ORCID: 0000-0001-7648-0774, Skirdenko Yu.P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Nikolaev N.A. ORCID: 0000-0002-3758-4930.

*Corresponding author:
Zhernakova@bsu.edu.ru

Received: 07/08-2020

Revision Received: 28/08-2020

Accepted: 10/09-2020

For citation: Bunova S.S., Zhernakova N.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2665. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2665

АГ — артериальная гипертензия, МОЖ — модификация образа жизни, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, СС — стабильная стенокардия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, "КОП-25" — вопросник количественной оценки приверженности, MMAS — Morisky Medication Adherence Scale.

Введение

Наиболее эффективным способом влияния на исходы лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями, по заявлению Всемирной организации здравоохранения, является повышение приверженности терапии, что по потенциалу эффективности превосходит мероприятия по созданию новых методов лечения [1]. Осознав важность достаточной приверженности терапии в достижении результата лечения, медицинское сообщество сделало шаг вперед, однако до разработки эффективных в крупных масштабах способов управления приверженностью предстоит проделать большой путь. Более того, для начала необходимо сформировать понимание исходного уровня приверженности лечению и его отдельным компонентам в различных группах больных.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ФП) (2016) [2], хронической сердечной недостаточности (ХСН) (2016) [3], артериальной гипертензии (АГ) (2018) [4], стенокардии (2019) [5] экспертами освещены вопросы приверженности, что подчеркивает важность данной темы в условиях оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в настоящий момент. В современном медицинском сообществе сформировалось понимание необходимости рутинной оценки приверженности в реальной клинической практике, а также осознание важности не только готовности пациента к лекарственной терапии, но и его готовности к модификации образа жизни (МОЖ) и медицинскому сопровождению для достижения целей терапии [6].

Среди множества существующих способов оценки приверженности (определение концентрации метаболитов в биологических жидкостях, метод счета таблеток, анкетирование, собеседование и т.п.), в клинической практике наиболее при-

емлемо определение приверженности с помощью вопросников [7], из которых наиболее известны и используются шкалы MMAS (Morisky Medication Adherence Scale)-4 и MMAS-8, разработанные Morisky D, et al. [8, 9]. Однако они обладают не высокими специфичностью, чувствительностью и воспроизводимостью, и не позволяют оценить приверженность медицинскому сопровождению и МОЖ, а лишь приверженность лекарственной терапии [10].

В 2018г Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) [6] одобрило для оценки приверженности вопросник количественной оценки приверженности ("КОП-25"), который обладает достаточной специфичностью (78%), чувствительностью (93%) и воспроизводимостью (94%), а также позволяет количественно (в процентах) определить приверженность как лекарственной терапии, так и медицинскому сопровождению и МОЖ. Учитывая важность выявления всех компонентов приверженности для эффективной курации больных ССЗ и возможность ее более детального изучения с помощью "КОП-25", выполнена количественная и дифференцированная оценка приверженности у больных ССЗ.

Цель — изучить количественные показатели приверженности МОЖ, медицинскому сопровождению, лекарственной терапии у больных ССЗ.

Материал и методы

Одномоментное исследование проведено на клинических базах ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, набор материала осуществлен в период: декабрь 2016г — февраль 2018г. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование последовательно включались больные, находящиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, оказывающем неотложную помощь. В исследование вошли 683 респондента, отвечающих критериям включения: возраст от 18 полных лет на дату включения в исследование; установленный и подтверждённый диагноз АГ, стабильной стенокардии (СС), ФП или ХСН в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; свободное владение устным и письменным русским языком. В исследование не включали: лиц, перенёсших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование; страдающих наркотической зависимостью, установленной на основании анамнестических данных либо выявленной на любом этапе исследования; отказавшихся подписать добровольное информированное согласие.

В исследовании сформировано 4 когорты больных: 168 больных АГ, 196 больных СС, 141 больной с ФП, 178 больных с ХСН. Распределение в когорту проводилось по основному заболеванию, которое явилось причиной госпитализации. Во всех когортах больных распределение по полу было практически одинаково, средний возраст относился к категории “пожилой”. Более подробная характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

В качестве инструмента оценки приверженности использован “КОП-25”. Анкета вопросника включает 25 вопросов с вариантами ответов. На каждый вопрос имеется 6 вариантов ответов, оцениваемых в баллах. Обработка полученной информации проведена в автоматическом

режиме с использованием программы для ЭВМ “Автоматизированная система количественного расчёта ожидаемой приверженности к лечению” (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018616175, 24.05.2018). Для всех показателей приверженности (приверженность лекарственной терапии, приверженность медицинскому сопровождению, приверженность МОЖ) уровень значений в интервале <50% интерпретировали как “низкий”, 51-75% — как “средний”, >75% — как “высокий”. Приверженность ≤75% расценивали как недостаточную [11].

Результаты и обсуждение

Приверженность лекарственной терапии

Под приверженностью лекарственной терапии принято понимать способность пациента неопределённо долго выполнять рекомендации врача по приёму препаратов [6]. По полученным данным оказалось, что к лекарственной терапии готовы ~ треть респондентов, уровень приверженности у которых >75%. Среди больных СС3 большую готовность к лечению продемонстрировали пациенты со СС и ФП, но уровень даже у 40% достаточно приверженных респондентов не преодолен ни в одной когорте (таблица 2).

Согласно консенсусу РНМОТ по оценке приверженности [12], при высоком (т.е. достаточном) уровне приверженности лекарственной терапии лекарства можно назначать в виде фиксированных или нефиксированных комбинаций, а количество препаратов значимо не повлияет на готовность пациента к лечению. Регулярный приём лекарственных средств до 3 раз/сут. включительно не снизит приверженность. Таких больных с высокой приверженностью, готовых к полноценной терапии, по результатам оказалось ~1/3 (таблица 2).

При среднем уровне приверженности лекарственной терапии лекарственные средства могут быть назначены в виде фиксированных или нефиксированных комбинаций, при этом одномоментное назначение ≥3 лекарственных средств или приём

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Когорта больных	Гендерное распределение, %	Возраст (М±SD), лет
АГ (n=168)	Мужчины — 48,2 Женщины — 51,8	68,5±14,6
СС (n=196)	Мужчины — 48,4 Женщины — 51,6	68,3±13,7
ФП (n=141)	Мужчины — 48,9 Женщины — 51,1	66,3±14,1
ХСН (n=178)	Мужчины — 45,8 Женщины — 54,2	64,1±12,1

Примечание: М — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Приверженность лекарственной терапии

Когорта (М±SD), %	АГ (63,8±21,9)	СС (65,4±19,7)	ФП (66,5±19,1)	ХСН (63,1±21,1)
Низкий уровень приверженности, %	28,6	24,5	23,4	26,4
Средний уровень приверженности, %	38,1	38,3	39,7	42,1
Высокий уровень приверженности, %	33,3	37,2	36,9	31,5

Примечание: М — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 2

Приверженность медицинскому сопровождению

Когорта (М±SD), %	АГ (66,5±19,5)	СС (64,4±18,9)	ФП (65,3±19,0)	ХСН (66,2±19,5)
Низкий уровень приверженности, %	20,8	25	21,9	21,3
Средний уровень приверженности, %	39,9	43,4	43,3	39,4
Высокий уровень приверженности, %	39,3	31,6	34,8	39,3

Примечание: М — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Таблица 4

Приверженность МОЖ

Когорта (M±SD), %	АГ (56,9±19,4)	СС (57,7±18,8)	ФП (58,7±18,5)	ХСН (55,8±19,8)
Низкий уровень приверженности, %	33,3	34,7	32,6	34,8
Средний уровень приверженности, %	48,2	39,8	41,2	42,1
Высокий уровень приверженности, %	18,5	25,5	26,2	23,1

Примечание: M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

лекарственных средств >2 раз/сут. значимо снизят готовность пациента к лечению. По нашим данным таких больных во всех когортах ~40% (таблица 2).

При низком уровне приверженности лекарственной терапии лекарственные средства следует назначать в виде одного препарата или фиксированной комбинации препаратов, при этом одномоментное назначение нескольких препаратов значимо снижает готовность пациента к их приёму. Способность соблюдать регулярный приём лекарственных средств ≥ 1 раз/сут. у больных с низким уровнем приверженности сомнительна; рекомендация о регулярном приёме лекарственных средств ≥ 2 раз/сут. неэффективна. Существует высокий риск развития нежелательных эффектов при приёме препаратов, требующих длительного титрования доз и/или обладающих “синдромом отмены”. В когортах больных АГ, СС, ФП и ХСН около четверти респондентов продемонстрировали низкий уровень приверженности (таблица 2).

Приверженность медицинскому сопровождению

Под приверженностью медицинскому сопровождению понимают способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределённо долгого времени [12]. В результате проведенной оценки приверженности медицинскому сопровождению у больных хроническими ССЗ оказалось, что ~2/3 больных не готовы к медицинскому сопровождению, наименьшую готовность к нему продемонстрировали больные СС, несколько лучше результаты при АГ и ХСН (таблица 3).

При высокой (достаточной) приверженности медицинскому сопровождению, по мнению экспертов РНМОТ, программу медицинского сопровождения следует основывать на оптимальной частоте плановых (в т.ч. профилактических) визитов, включая выполнение лабораторных и инструментальных исследований. Рекомендации по самоконтролю эффективны. В настоящем исследовании доля больных с высоким уровнем приверженности медицинскому сопровождению колебалась от 31,6% при СС до 39,3% при АГ и ХСН (таблица 3).

При среднем уровне приверженности медицинскому сопровождению программу его осуществления следует основывать на минимально необходимой частоте плановых визитов, с ограничением

количества выполняемых исследований. Рекомендации по самоконтролю умеренно эффективны или малоэффективны. Около 40% больных ССЗ из всех когорт относятся к этой группе (таблица 3).

При низком уровне приверженности медицинскому сопровождению программу его осуществления следует основывать на обращениях “по требованию”, профилактические и плановые визиты выполняться, скорее всего, не будут. Рекомендации по самоконтролю пациентом состояния здоровья или его отдельных параметров малоэффективны или не эффективны вовсе. По уровню приверженности к данной группе относятся от 20,8% больных с АГ до 25% со СС (таблица 3).

Приверженность МОЖ

Приверженность МОЖ — это способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении изменения диеты, физических нагрузок и ограничения нежелательных привычек на протяжении неопределённо долгого времени [12]. По полученным данным именно приверженность МОЖ является наиболее низкой из всех компонентов приверженности. Так, достаточную готовность изменению образа жизни продемонстрировали лишь 18,5% больных АГ, 25,5% больных СС, 26,2% больных с ФП и 23,1% больных с ХСН (таблица 4).

При высоком (> 75%) уровне приверженности МОЖ, по мнению экспертов РНМОТ, могут быть реализованы обширные рекомендации по коррекции диеты, режима физических нагрузок, ограничения нежелательных привычек, охватывающие все стороны здоровья пациента. Больных ССЗ, готовых к полноценной коррекции образа жизни крайне мало (около четверти при СС, ФП и ХСН), менее чем каждый пятый при АГ (таблица 4).

При среднем уровне приверженности МОЖ (51-75%) рекомендации по ограничению нежелательных привычек должны быть конкретными, рекомендации по полному отказу от таких привычек выполняться, скорее всего, не будут. Рекомендации по коррекции привычной диеты и физических нагрузок следует представлять в виде конкретной информации; такие рекомендации в первую очередь должны относиться к ведущему заболеванию. Почти половина больных АГ и ~40% больных СС, ФП, ХСН относятся к данной группе (таблица 4).

При низком уровне приверженности МОЖ ($\leq 50\%$) рекомендации по ограничению нежелатель-

ных привычек целесообразно представлять в виде ограниченного перечня действий, наиболее значимых для снижения жизнеугрожающего риска, а отказ от нежелательных привычек маловероятен. Могут быть выполнены предельно краткие и конкретные рекомендации по коррекции диеты и физических нагрузок. Около трети больных АГ, СС, ФП, ХСН продемонстрировали низкий уровень приверженности МОЖ (таблица 4).

Заключение

Обращает на себя внимание крайне низкое количество респондентов с достаточной приверженностью МОЖ (ни при одном заболевании не превышающее 30%). Не >40% больных ССЗ продемонстрировали достаточную приверженность медицинскому сопровождению, несколько большее количество респондентов готовы к лекарственной терапии, но, тем не менее, порог даже в 40% не был преодолен ни в одном случае.

В результате исследования выявлено значительное количество (~2/3) больных ССЗ, имеющих недостаточную приверженность, что диктует необходимость оценки эффективности терапии и особенностей течения заболевания в условиях низкой приверженности с последующей разработкой индивидуализированных терапевтических стратегий.

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. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 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/eurheartj/ehw210.
3. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 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):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Nikolaev NA, Martynov AI, Drapkina OM, et al. The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment. Therapy. 2018;5(23):11-32. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению. Терапия. 2018;5(23):11-32. doi:10.18565/therapy.2018.5.11-32.
7. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. 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.) 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.
8. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
9. 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.
10. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and metaanalysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. PLoS One. 2017;12(11):e0187139. doi:10.1371/journal.pone.0187139.
11. Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Clin Pharmacol Ther. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):74-8.
12. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of the North Caucasus. 2018;13(1-2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.

Некоторые особенности приверженности выявлены в каждой группе больных. Так, больные АГ плохо готовы к МОЖ, но лучше готовы к медицинскому сопровождению и лекарственной терапии. Больные со СС и с ФП более привержены лекарственной терапии, чем медицинскому сопровождению и МОЖ. Пациенты с ХСН более готовы к медицинскому сопровождению. Однако в целом выявленная доля недостаточно приверженных по всем критериям лиц вынуждает задуматься о значительном резерве повышения эффективности терапии больных ССЗ.

Использование “КОП 25” для оценки приверженности у больных ССЗ предоставляет врачу дополнительный объем информации в отношении приверженности МОЖ, медицинскому сопровождению и лекарственной терапии, что имеет большое значение в формировании лечебной стратегии. Широкое распространение недостаточной приверженности терапии у больных ССЗ диктует необходимость максимально широкого использования оценки приверженности в реальной клинической практике.

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

Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Мягкова М. А., Драпкина О. М.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциации суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и риска переломов с использованием электронных версий шкал SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) у женщин без клинических проявлений атеросклероза.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 200 женщин в возрасте 45-69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Проводили опрос на наличие факторов ССР и риска переломов, измерялись антропометрические показатели. Оценка суммарного ССР в течение ближайших 10 лет проводилась на основании шкалы SCORE для стран с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов (ОПП) и переломов бедра оценивалась с помощью российской модели калькулятора FRAX. Минеральная плотность кости (МПК) позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica.12.0, SPSS Statistics 26.0 и Excel 2016.

Результаты. Согласно традиционному делению, низкий ССР (SCORE <1%) выявлен у 72 (36%) женщин, умеренный (SCORE ≥1% и <5%) у 124 (62%) пациенток и высокий (SCORE ≥5% и <10%) — у 4 (2%) женщин. В зависимости от степени ССР пациентки были условно разделены на 2 группы: I группа — пациентки с показателем SCORE <1 (низкий риск) и II группа — SCORE ≥1 (повышенный риск). Поскольку костная масса — не единственный, но основной фактор риска переломов, была оценена связь между МПК и ССР, измеренным по шкале SCORE. Риск SCORE ≥1 был выявлен у 128 женщин, из них остеопороз диагностирован у 33 (26%), остеопения у 43 (34%) пациенток. Сочетание повышенного ССР и абсолютного риска (АР) основных ОПП отмечено у 7 (5,5%) человек. Отмечена обратная корреляционная связь между ССР и МПК проксимально-

го отдела бедра и шейки бедра. Также была продемонстрирована положительная корреляционная связь между ССР (SCORE) и АР основных ОПП и шейки бедра (FRAX). В многомерном регрессионном анализе (с поправкой на возраст, индекс массы тела, гиперхолестеринемия) была подтверждена достоверность отрицательной связи ССР с МПК поясничного отдела позвоночника.

Заключение. Полученные данные подтверждают гипотезу о многогранных связях между сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом и остеопорозом, проявляющихся как на клиническом, доклиническом, так и на уровне формирования рисков, что позволяет рекомендовать перекрестное использование шкал для оценки ССР и АР переломов с целью ранней первичной профилактики, т.е. при выявлении высокого ССР применять калькулятор FRAX и, наоборот, у пациентов с высоким риском переломов использовать оценку ССР с помощью шкалы SCORE. Такая тактика будет способствовать раннему выявлению сочетанной патологии и проведению своевременных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, 10-летняя вероятность переломов, абсолютный риск переломов, SCORE, FRAX, минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/11-2020

Получена рецензия 03/11-2020

Принята к публикации 06/11-2020



Для цитирования: Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Мягкова М. А., Драпкина О. М. Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2724. doi:10.15829/1728-8800-2020-2724

Association of cardiovascular and fracture risks in women without clinical manifestations of atherosclerosis

Skrpnikova I. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Myagkova M. A., Drapkina O. M.
National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the associations of cardiovascular (CVR) and fracture risks using electronic versions of the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) and FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) scores in women without clinical manifestations of atherosclerosis.

Material and methods. This cross-sectional study included 200 female outpatients aged 45-69. All patients signed informed consent. The 10-year CVR was assessed using the high-risk SCORE charts. The 10-year risk of major osteoporotic fractures (MOF) and hip fractures

was assessed using the Russian FRAX model. Bone mineral density (BMD) of the bones of the spine, femoral neck and proximal femur was measured using dual-energy X-ray absorptiometry. Statistical analysis was carried out using the Statistica.12.0, SPSS Statistics 26.0 and Excel 2016 software packages.

Results. Low CVR (SCORE <1%) was detected in 72 (36%) women, moderate (SCORE ≥1% and <5%) — in 124 (62%), and high (SCORE ≥5% and <10%) — in 4 (2%). Depending on the CVR degree, the patients were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ISkrpnikova@gnicpm.ru

[Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Колчина М. А. — м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Косматова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-7036-4756, Мягкова М. А. — н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0897-3811, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

divided into 2 groups: group I — patients with SCORE <1 (low risk); group II — SCORE ≥1 (increased risk). Since bone mass is not the only but the main risk factor for fractures, the association between BMD and CVR was assessed. The SCORE ≥1 was identified in 128 women, of whom osteoporosis was diagnosed in 33 (26%), osteopenia — in 43 (34%) patients. The combination of increased CVR and absolute risk (AR) of major MOF was noted in 7 (5,5%) people. An inverse correlation was noted between CVR and BMD of the proximal femur and femoral neck. A positive correlation was also demonstrated between CVR (SCORE) and AR of MOFI and femoral neck fractures (FRAX). Multivariate regression (adjusted for age, body mass index, hypercholesterolemia) confirmed the reliability of a negative relationship between CVR and BMD of the lumbar vertebra.

Conclusion. The data obtained confirm the hypothesis of multifaceted relationships of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis with osteoporosis, manifested both at the clinical and preclinical levels, and at the level of risk formation, which makes it possible to recommend the cross-use of CVR and fracture AR scores for early primary prevention. This strategy will contribute to the early detection of combined pathology and timely preventive measures.

Key words: cardiovascular risk, 10-year fracture risk, absolute fracture risk, SCORE, FRAX, bone mineral density, osteoporosis, atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Skripnikova I. A.* ORCID: 0000-0002-1763-0725, Kolchina M. A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Kosmatova O. V. ORCID: 0000-0001-7036-4756, Myagkova M. A. ORCID: 0000-0003-0897-3811, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

ISkripnikova@gnicpm.ru

Received: 02/11-2020

Revision Received: 03/11-2020

Accepted: 06/11-2020

For citation: Skripnikova I. A., Kolchina M. A., Kosmatova O. V., Myagkova M. A., Drapkina O. M. Association of cardiovascular and fracture risks in women without clinical manifestations of atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2724. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2724

АД — артериальное давление, АР — абсолютный риск, АС — атеросклероз, ИМТ — индекс массы тела, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОПП — остеопорозный перелом, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (калькулятор для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий), FRAX — Fracture Risk Assessment Tool (калькулятор для оценки 10-летней вероятности переломов).

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, атеросклероз (АС), остеопороз (ОП), и связанные с ними осложнения продолжают занимать лидирующие позиции среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения во всем мире и в Российской Федерации [1, 2]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие общих механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных АС и ОП, которые приводят к частому их сочетанию в пожилом возрасте. В связи с этим низкая костная масса рассматривается не только как признак ОП и повышенного риска переломов, но и как независимый фактор риска (ФР) формирования и прогрессирования АС [3, 4].

ССЗ и низкоэнергетические переломы являются осложнением длительно и зачастую бессимптомно протекающих АС и ОП. В связи с этим важной и первостепенной задачей является оценка начальных доклинических признаков и поиск ранних маркеров заболеваний. В недавно проведенном авторами исследовании были продемонстрированы ассоциации между показателями сосудистой жесткости, субклинического АС коронарных и периферических артерий и костной массой [5]. Однако представляет не меньший интерес вопрос о наличии связи между этими заболеваниями на уровне формирования рисков, которые легко оценить с помощью шкал SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).

Учитывая отсутствие клинических симптомов в дебюте заболеваний и наличие общих механиз-

мов развития АС и ОП, совместное использование шкал SCORE и FRAX позволит более точно прогнозировать возможные неблагоприятные исходы этих заболеваний и своевременно проводить их профилактику.

Цель исследования: изучить ассоциации суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и риска переломов с использованием электронных версий шкал SCORE и FRAX у женщин без клинических проявлений атеросклероза.

Материал и методы

Настоящее одномоментное исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с включением 200 женщин в возрасте 45-69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Не включались в исследование пациенты со следующими заболеваниями и состояниями:

1. Все клинические проявления АС: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий, гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца.
2. Установленный диагноз артериальной гипертензии 2-3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии).
3. Заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспали-

тельные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов.

4. Злокачественные заболевания.

5. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, препараты для лечения ОП).

6. Прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и минеральную плотность кости (МПК) (статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), влияющих только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированные сахароснижающие препараты, препараты магния), регулярно более полугода.

7. Оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Всем женщинам проводилось анкетирование, включающее в себя вопросы о наличии сердечно-сосудистых ФР, входящих в шкалу SCORE и ФР переломов, учитываемых в калькуляторе FRAX. Также проводились клинико-инструментальные и лабораторные обследования в амбулаторных условиях. Измерялись рост, вес, окружность талии и бедер, проводилась регистрация артериального давления (АД). Определялись уровни общего холестерина (ОХС) и показателей кальция-фосфорного обмена на биохимическом анализаторе Architect8000, Abbott (США) для дифференциальной диагностики с другими метаболическими заболеваниями скелета.

Для оценки суммарного ССР применялась шкала SCORE для стран с высоким риском ССЗ, рекомендованная Европейским обществом по диагностике и лечению дислипидемий, с целью первичной профилактики ССЗ [6]. Основными факторами, используемыми для подсчета ССР являются: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень ОХС. Риск $<1\%$ считается низким, в пределах $\geq 1\%$ и $<5\%$ — умеренным, в пределах $\geq 5\%$ и $<10\%$ — высоким, $\geq 10\%$ — очень высоким.

10-летнюю вероятность (абсолютный риск — АР) основных остеопорозных переломов (ОПП) рассчитывали на основании российской модели FRAX, включающей следующие ФР: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), предшествующий низкоэнергетический перелом, перелом бедра у родителей, прием глюкокортикоидов, диагноз ревматоидного артрита, наличие заболеваний и состояний, вторично вызывающих ОП, табакокурение, злоупотребление алкоголем, показатель МПК в шейке бедра. Для оценки этих клинических ФР использовали критерии, прилагаемые к калькулятору FRAX [7]. Для стратификации риска переломов применяли график порога терапевтического вмешательства в зависимости от возраста и 10-летней вероятности ОПП, предложенный Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012г [8], в котором выделяют 2 категории риска: высокий (выше пороговой кривой) и низкий (ниже пороговой кривой) (рисунк 1).

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1-L4), шейке бедра и проксимальном отделе. Результаты оце-

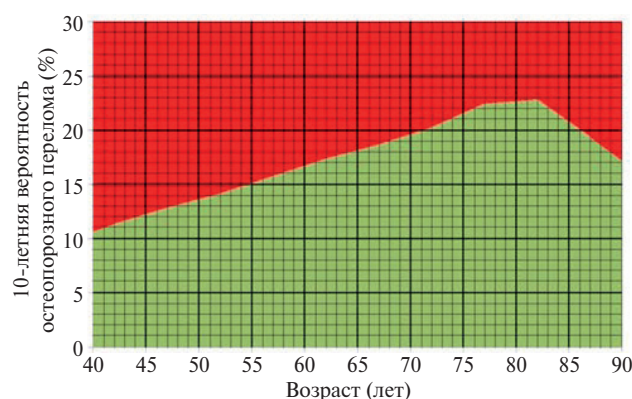


Рис. 1 График порога терапевтического вмешательства в РФ на основании определения 10-летнего АР основных ОПП и возраста [8].

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Параметры (n=200)	M \pm SD
Возраст, лет	56,9 \pm 6,4
ИМТ, кг/м ²	26,4 \pm 4,7
Курение, n (%)	23 (11,5%)
ЧСС, уд./мин	65,6 \pm 9,2
САД, мм рт.ст.	124,7 \pm 13,4
ДАД, мм рт.ст.	75,9 \pm 8,4
ОХС, ммоль/л	6,01 \pm 1,3
SCORE, %	1,37 \pm 1,09
АР основных ОПП, %	9,35 \pm 4,29
АР переломов бедра, %	1,0 \pm 1,1

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

нивались как в абсолютных значениях (г/см²), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Диагноз остеопении устанавливали согласно критериям Всемирной организацией здравоохранения при Т-критерии от -1 до -2,4 SD, ОП — -2,5 SD и ниже.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 12.0, SPSS Statistics 26.0 и Excel 2016. Для количественных переменных рассчитывались средние значения (M) и среднестатистические отклонения (\pm SD), качественные переменные описывали абсолютными и относительными значениями. Проводился ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициента г-Спирмена. Для сравнения частот признаков и количественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Также применялся многофакторный линейный и логистический регрессионный анализ. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов в целом по группе представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 56,9 \pm 6,4 лет. В группе преоблада-

ли женщины в постменопаузальном периоде, составившие 85,5%, с сохраненным менструальным циклом было 14,5%. Средняя продолжительность постменопаузального периода составила $6,8 \pm 5,2$ лет. Избыточная масса тела отмечалась у 74 (37%) пациенток, ожирение — у 41 (20,5%). Артериальная гипертензия 1 ст. была выявлена у 32 (16%) женщин, не принимавших регулярно антигипертензивные препараты. Гиперхолестеринемия — у 160 (80%) лиц. У 23 (12%) пациенток присутствовал фактор курения.

Согласно традиционному делению низкий ССР (SCORE <1%) выявлен у 72 (36%) женщин, умеренный (SCORE $\geq 1\%$ и <5%) у 120 (60%) пациенток и высокий (SCORE $\geq 5\%$ и <10%) — у 8 (4%) женщин.

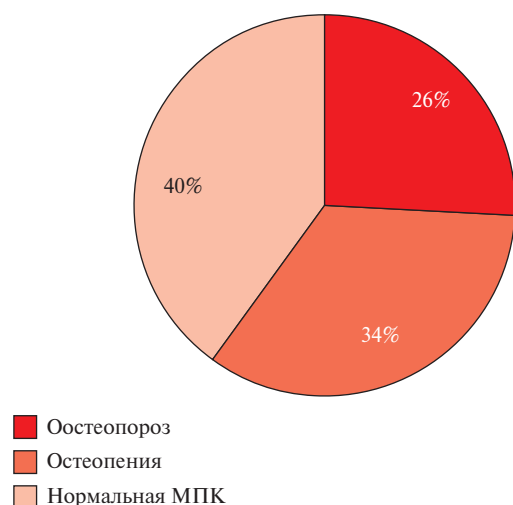


Рис. 2 Состояние костной ткани у пациенток с умеренным и высоким ССР (по шкале SCORE).

Примечание: МПК — минеральная плотность кости.

В зависимости от степени ССР пациентки были условно разделены на 2 группы: I группа — пациентки с показателем SCORE <1 (низкий риск), и II группа — со SCORE ≥ 1 (повышенный риск).

Поскольку МПК является основным ФР переломов, хотя и не единственным, была оценена связь между состоянием костной массы и ССР по шкале SCORE. Повышенный риск (SCORE ≥ 1) был выявлен у 128 женщин, из них остеопения диагностирована у трети (34%), а ОП — у четверти (26%) пациенток (рисунок 2). Высокий риск основных ОПП согласно графику ПТВ был обнаружен у 5,5% женщин.

Отмечена умеренная обратная корреляционная связь между ССР и МПК проксимального отдела бедра и шейки бедра. Также продемонстрирована умеренная положительная корреляционная связь между ССР и АР основных ОПП и переломов бедра (таблица 2).

По данным многомерного линейного регрессионного анализа (с поправкой на возраст, наличие и длительность менопаузы, ИМТ, гиперхолестеринемии) была подтверждена достоверность отрицательной связи ССР с МПК поясничного отдела позвоночника (таблица 3).

Обсуждение

В последнее время связь между клиническими проявлениями ССЗ, обусловленными АС, и осложнениями ОП широко обсуждается многими авторами. Проведенные ранее исследования показали, что у пациенток с установленным диагнозом ОП риск сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт или инсульт, в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной МПК [9]. Другие авторы в своих ра-

Таблица 2

Коэффициент корреляции между SCORE и костной массой

Показатели	МПК L1-L4	МПК ШБ	МПК ПОБ	FRAX_M	FRAX_Hip
ССР (SCORE)	нд	-0,26*	-0,24*	0,26*	0,32**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$, нд — недостоверно, ШБ — шейка бедра, ПОБ — проксимальный отдел бедра, FRAX_M — АР основных ОПП, FRAX_Hip — АР переломов бедра.

Таблица 3

Сравнительная значимость ФР снижения МПК

Факторы/маркеры риска	МПК, г/см ²					
	МПК L1-L4		МПК ШБ		МПК ПОБ	
	β	p	β	p	β	p
Константа	0,723	0,0001	0,932	0,0001	0,916	0,0001
Возраст, лет	-0,004	0,001	-0,003	0,004	-0,003	0,033
Длительность менопаузы, лет	0,006	0,0001	-0,004	0,001	-0,003	0,005
ОХС, ммоль/л	-0,166	0,014	-0,17	нд	-0,12	нд
ИМТ <18 кг/м ²	0,259	0,0001	0,493	0,0001	0,537	0,0001
SCORE, %	-0,012	нд	-0,032	0,006	-0,017	0,05

Примечание: β — коэффициент регрессии, p — достоверность, нд — недостоверно, ШБ — шейка бедра, ПОБ — проксимальный отдел бедра.

ботах отметили, что пациенты с недавно перенесенными коронарными событиями имеют высокую распространенность переломов позвонков [10]. В представленной работе обсуждаются ассоциации между ССЗ и ОП на доклиническом этапе и на уровне формирования рисков этих заболеваний. Из 200 женщин, не имевших каких-либо клинических проявлений ССЗ, повышенный риск ССЗ, оцененный по шкале SCORE, выявлен у 64% человек, иными словами, у большей части обследованных. Была оценена связь риска SCORE с величиной МПК, т.к. именно этот показатель является одной из важных детерминант, обуславливающих прочность кости и, соответственно, её устойчивость к переломам [11, 12]. Из результатов исследования следует, что более половины женщин без клинических проявлений АС, но с повышенным риском сердечно-сосудистых событий имели низкую МПК, что было подтверждено в регрессионном анализе и согласуется с нашей предыдущей работой [13]. В исследовании Rorovic MR, et al. было продемонстрировано, что у женщин в постменопаузе с высоким ССР по шкале SCORE значимо чаще выявлялась низкая МПК по сравнению с женщинами, сопоставимыми по возрасту, но имеющими низкий риск сердечно-сосудистых осложнений [14].

В настоящей работе для оценки 10-летней вероятности переломов, связанных с ОП, использовали компьютерную модель FRAX, рекомендованную Всемирной организацией здравоохранения и учитывающую специфику разных стран в отношении эпидемиологии переломов и смертности [15]. В корреляционном анализе была установлена достоверная положительную связь между ССР и АР переломов, более выраженная с риском перело-

ма бедра. Это согласуется с результатами крупного эпидемиологического исследования, проведенного ранее, в котором среди 9143 городских жителей обоего пола была выявлена положительная корреляция между ССР (SCORE) и АР переломов (FRAX). При этом у женщин с высоким риском ОПП была выявлена высокая распространённость ССЗ, в то время как у мужчин данная ассоциация не была подтверждена [16]. Несмотря на то, что высокий ССР и АР переломов встречались в небольшом проценте случаев из-за относительно молодого возраста женщин и отсутствия сопутствующих заболеваний, повышающих риск, тем не менее, между ними отмечалась достоверная положительная корреляция.

Заключение

Полученные данные подтверждают гипотезу о многогранных связях между ССЗ, обусловленными АС, и ОП, проявляющихся как на клиническом, доклиническом, так и на уровне формирования рисков, что позволяет рекомендовать перекрестное использование шкал для оценки ССР и АР переломов с целью ранней первичной профилактики. Иными словами, при выявлении высокого ССР следует применять калькулятор FRAX и, наоборот, у пациентов с высоким риском ОПП использовать оценку ССР с помощью шкалы SCORE. Такая тактика будет способствовать раннему выявлению сочетанной патологии и проведению своевременных профилактических мероприятий.

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

Литература/References

1. Institute of Medicine. 2010. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. Washington, DC: The National Academies Press. 2010; 482 p. doi:10.17226/12815. ISBN: 978-0-309-14774-3.
2. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone. 2006;38(2 Suppl. 1):4-9. doi:10.1016/j.bone.2005.11.024.
3. Barinova IV, Seredenina EM, Orlova IaA, et al. Mechanisms of relationship between osteoporosis and cardiovascular disease. Russian Cardiology Bulletin. 2012;7(1):51-6. (In Russ.) Баринова И.А., Середенина Е.М., Орлова Я.А. и др. Механизмы взаимосвязи остеопороза с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиологический вестник. 2012;7(1):51-6.
4. Crepaldi G, Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. J Endocrinol Invest. 2009;32(4 Suppl.):2-5.
5. Skripnikova IA, Kolchina MA, Kosmatova OV, et al. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;6: (accepted for publication). (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В. и др. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;6. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-02.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool). Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.
8. Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis edited by O.M. Lesnyak. Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: IPK "Litera", 2012. p. 24. (In Russ.) Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом под ред. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК "Литера", 2012. 24 с. ISBN: 978-5-904729-76-9.
9. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal

- women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1912-20. doi:10.1359/JBMR.050711.
10. Silva HC, Pinheiro MM, Genaro PS, et al. Higher prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with recent coronary events independently of BMD measurements. *Bone.* 2013;52(2):562-7. doi:10.1016/j.bone.2012.11.004.
 11. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res.* 2002;17(12):2214-21. doi:10.1359/jbmr.2002.17.12.2214.
 12. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res.* 2002;17(12):2222-30. doi:10.1359/jbmr.2002.17.12.2222.
 13. Alikhanova 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.
 14. Popovic MR, Tasić I, Dimić A, et al. Correlation between total cardiovascular risk and bone density in postmenopausal women. *Cent Eur J Med.* 2011;6(6):795-803. doi:10.2478/s11536-011-0101-6.
 15. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, et al. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1701-17. doi:10.1002/jbmr.1956.
 16. Myagkova MA, Skripnikova IA, Kosmatova OV, et al. Associations of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) in 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.

Фенотипы преждевременного и благоприятного сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом профиля факторов риска и признаков дисплазии соединительной ткани

Евсевьева М. Е.¹, Ерёмин М. В.², Ростовцева М. В.¹, Сергеева О. В.¹, Фурсова Е. Н.¹, Русиди А. В.¹, Галькова И. Ю.¹, Кудрявцева В. Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Ставрополь;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница Ставропольского края. Ставрополь, Россия

Цель. Изучить основные факторы риска и внешние признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у лиц молодого возраста с позиций квартильного анализа показателя сосудистой жесткости (СЖ) CAVI (cardio-ankle vascular index).

Материал и методы. Обследованы 243 молодых человека (81 мужчина и 162 женщины) в возрасте 18-25 лет на базе центра здоровья СТГМУ. Все обследованные разделены на квартильные группы по такому показателю СЖ, как кардиоваскулярный сосудистый индекс с обеих сторон, или CAVI-R и CAVI-L, который определяли с помощью диагностического комплекса VaSera-1500 (Fucuda Denshia, Япония). Согласно последним рекомендациям международных экспертов, 4-й квартиль такого распределения среди лиц одного пола и возраста соответствует преждевременному сосудистому старению или синдрому EVA (early vascular aging); 1-й квартиль соответствует благоприятному сосудистому старению. Проанализировали представленность основных ФР и внешних признаков ДСТ в каждом из 4-х CAVI-квартилей, которые отражают колебания показателя эластического сосудистого потенциала в выборке обследованных молодых людей. Обработка данных проведена с помощью программного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США).

Результаты. Минимум и максимум значений CAVI в выборке составили 3,2 и 7,9. Подавляющее большинство изученных факторов риска у юношей и девушек характеризовались отсутствием четкой связи с показателем жесткости. Только масса тела и индекс массы тела продемонстрировали повышение своих значений при снижении уровня СЖ и наоборот. Различия по этим показателям в крайних CAVI-группах оказались статистически значимы и у юношей,

и у девушек. Среднее число внешних стигм дизэмбриогенеза у лиц молодого возраста увеличивалось от 1-го к 4-му CAVI-квартилю с наличием достоверных различий в крайних группах. По таким высокоинформативным диагностическим признакам ДСТ как симптом запястья и симптом большого пальца, также зафиксированы значимые различия между 1-м и 4-м квартилями.

Заключение. Представленные результаты целесообразно использовать при проведении профилактических мероприятий среди молодежи для формирования более индивидуализированных программ превентивных вмешательств с учетом комплексной оценки фенотипа сосудистого старения и уровня внешней стигматизации каждого молодого человека.

Ключевые слова: молодёжь, сосудистая жесткость, факторы риска, масса тела, дисплазия соединительной ткани.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/03-2020

Получена рецензия 28/04-2020

Принята к публикации 04/06-2020



Для цитирования: Евсевьева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В., Сергеева О. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю., Кудрявцева В. Д. Фенотипы преждевременного и благоприятного сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом профиля факторов риска и признаков дисплазии соединительной ткани. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2524. doi:10.15829/1728-8800-2020-2524

Phenotypes of early and favorable vascular aging in young people depending on the risk factors and presence of connective tissue dysplasia

Evseveva M. Ye.¹, Eremin M. V.², Rostovtseva M. V.¹, Sergeeva O. V.¹, Fursova E. N.¹, Rusidi A. V.¹, Galkova I. Yu.¹, Kudryavtseva V. D.¹

¹Stavropol State Medical University. Stavropol; ²Regional Clinical Hospital of the Stavropol Krai. Stavropol, Russia

Aim. To study the main risk factors and signs of connective tissue dysplasia (CTD) in young people according to quartile analysis of cardio-ankle vascular index (CAVI).

Material and methods. The study involved 243 young people (men, 81; women, 162) aged 18-25 years. All subjects were divided into quar-

tile groups depending on CAVI on both sides, or CAVI-R and CAVI-L, determined using the VaSera-1500 system (Fucuda Denshia, Japan). According to the latest guidelines, the 4th quartile of this distribution among persons of the same sex and age corresponds to early vascular aging (EVA) syndrome. The 1st quartile corresponds to favorable vas-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: evsevieva@mail.ru

Тел.: +7 (928) 315-46-87

[Евсевьева М. Е.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, руководитель Центра студенческого здоровья, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Ерёмин М. В. — к.м.н., к.ю.н., врач больницы, ORCID: 0000-0002-9971-8930, Ростовцева М. В. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7508-0696, Сергеева О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Фурсова Е. Н. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8636-0987, Русиди А. В. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3690-3020, Галькова И. Ю. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3381-1710, Кудрявцева В. Д. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-7921-9544].

cular aging. We analyzed the main RFs and CTD signs in each of the 4 CAVI quartiles. Data processing was carried out using the Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc, USA).

Results. The minimum and maximum CAVI in the sample were 3,2 and 7,9. The overwhelming majority of studied risk factors in both sexes were not associated with the stiffness. Only body mass and body mass index increased with a decrease in vascular stiffness and vice versa. The average number of external stigmas of dysembryogenesis in young people increased from the 1st to the 4th CAVI quartile, with significant differences in the extreme groups. Such CTD signs as a carpal tunnel syndrome and thumb sign also significantly differed between the 1st and 4th quartiles.

Conclusion. The presented results can be used for prevention among young people to form more individualized programs taking into account a comprehensive assessment of vascular aging phenotype and the level of external stigmatization of each young person.

Key words: youth, vascular stiffness, risk factors, body weight, connective tissue dysplasia.

Relationships and Activities: none.

Evseveva M. Ye. * ORCID: 0000-0001-9579-252X, Eremin M. V. ORCID: 0000-0002-9971-8930, Rostovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-7508-0696, Sergeeva O. V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Fursova E. N. ORCID: 0000-0001-8636-0987, Rusidi A. V. ORCID: 0000-0002-3690-3020, Galkova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3381-1710, Kudryavtseva V. D. ORCID: 0000-0002-7921-9544.

*Corresponding author: evsevieva@mail.ru

Received: 26/03-2020

Revision Received: 28/04-2020

Accepted: 04/06-2020

For citation: Evseveva M. Ye., Eremin M. V., Rostovtseva M. V., Sergeeva O. V., Fursova E. N., Rusidi A. V., Galkova I. Yu., Kudryavtseva V. D. Phenotypes of early and favorable vascular aging in young people depending on the risk factors and presence of connective tissue dysplasia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2524. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2524

АД — артериальное давление, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ИМТ — индекс массы тела, ЛМВ — лица молодого возраста, МТ — масса тела, ОХС — общий холестерин, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СЖ — сосудистая жесткость, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеины низкой плотности, CAVI — cardio-ankle vascular index (сердечно-сосудистый индекс), EVA — early vascular aging (синдром преждевременного старения).

Концепция сосудистого старения, основанная на оценке повышенной артериальной жёсткости, привлекает все больше внимания исследователей как парадигма превентивной кардиологии [1]. Сосудистая ригидность при этом чаще всего определяется с помощью скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между двумя точками сосудистого ложа или интегрального показателя в виде сердечно-сосудистого индекса CAVI (cardio-ankle vascular index) [2]. Показатель CAVI имеет определенное преимущество, т.к. в отличие от других параметров не зависит от уровня артериального давления (АД) [3]. Синдром преждевременного старения или синдром EVA (early vascular aging), предлагается экспертами использовать для соотношения лиц с группой высокого сердечно-сосудистого риска [4]. Кроме такого сосудистого фенотипа авторами выделяются и другие фенотипы в формате обычного и благоприятного или здорового сосудистого старения [5]. Для их определения рекомендуется использовать терцильный или квартильный анализ любого показателя сосудистой жесткости (СЖ) у лиц одного пола и возраста [6]. И тогда, по мнению экспертов, представители нижней группы такой модели соответствуют фенотипу благоприятного сосудистого старения, а представители верхней группы относятся к фенотипу преждевременного старения или синдрому EVA [7].

Интерес к использованию параметров СЖ в клинической и профилактической работе растет по причине подтвержденного реклассифицирующего и прогностического значения этого показателя [8]. Продемонстрирована взаимосвязь артериальной жесткости с основными факторами риска (ФР) [9],

в т.ч. с избыточной массой тела (МТ) и ожирением [10]. Интересно, что относительно связи СЖ и этого ФР у взрослых и детей обнаружены противоположные тенденции [11]; у молодёжи этот аспект влияния МТ на сосудистый статус остается практически не изученным. Также не исследовано воздействие на артериальную ригидность недостаточной МТ, которая, в свою очередь, нередко ассоциирована у этого контингента с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [12, 13].

Цель — изучить основные ФР и внешние признаки ДСТ у лиц молодого возраста (ЛМВ) с позиций квартильного анализа показателя СЖ CAVI.

Материал и методы

Обследованы 243 молодых человека (81 мужчина и 162 женщины) в возрасте 18-25 лет на базе центра здоровья СтГМУ в рамках Национального профилактического проекта “ВУЗ — территория здоровья”. Ангилгический скрининг проводили с помощью аппарата Vasera VS-1500 (“Fukuda Denshi”, Япония), который позволяет оценить такой показатель жесткости как индекс CAVI слева (L) и справа (R) [2, 3]. Этот показатель в отличие других не зависит от уровня, растягивающего АД и действующего на артериальную стенку в момент регистрации пульсовой волны. Метод основан на регистрации фонокардиографии, определении II сердечного тона, плетизмографии, регистрирующей через манжету пульсовые волны на плече и подколенной артерии с двух сторон и последующей преобразующей функции, которая позволяет в совокупности оценить принципиально новый показатель жесткости. Все обследованные были разделены на квартильные группы по показателю СЖ CAVI. Согласно рекомендациям ведущих международных экспертов [6, 7], 4-й квартиль такого распределения лиц одного пола и возраста используется для выявления случаев

Таблица 1

ФР у лиц молодого возраста с учетом СЖ (юноши n=81)

Признак	Квартильные группы по CAVI-L				P ₁₋₄
	Q1 4,0-5,4	Q2 5,5-5,9	Q3 6,0-6,4	Q4 6,5-7,9	
Рост, см	178,96±1,74	178,8±1,4	177,2±1,45	177,5±1,25	0,25
Вес, кг	83,94±2,14	81,2±2,98	74,6± 3,6	66,6±2,1	0,0000
ИМТ, кг/м ²	26,2±0,55	24,8±0,69	23,7±0,99	21,2±0,64	0,0000
ОТ, см	87,3±2,15	84,5±1,87	86,3± 3,2	82,2 ±2,5	0,069
САД, мм рт.ст.	131,7±2,3	133,6±2,4	132,9±3,9	129,5±2,8	0,29
ДАД, мм рт.ст.	76,3±1,3	77±1,3	76,7±2,7	77,5±1,3	0,27
ЧСС, уд./мин	74,4±2,34	73,9±2,74	72,3±3,2	80±4,2	0,13
ОХС, ммоль/л	3,7±0,2	3,6±0,2	3,71±0,18	3,56±0,18	0,29
ХС ЛВП, ммоль/л	0,9±0,06	1,0±0,04	0,98±0,06	1,08±0,06	0,053
ТГ, ммоль/л	1,3±0,18	1,04±0,13	1,34±0,3	1,05±0,17	0,14
ХС ЛНП, ммоль/л	2,17±0,17	2,12±0,17	2,13±0,14	2,07±0,19	0,352
КА	3,98±0,3	3,59±0,2	3,85±0,36	3,8±0,28	0,354
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,19	4,86±0,19	5,05±0,19	4,95±0,09	0,26
Курение, %	26,1	20,0	15,6	21,1	0,401
Отягощенная по ССЗ наследственность, %	30,4	30,0	31,2	36,8	0,332
Стигмы дизэмбриогенеза внешние	2,32±0,37	2,71±0,34	2,73±0,57	3,23±0,5	0,043
+ симптом большого пальца, %	13,1	20,0	26,3	42,1	0,034
+ симптом запястья, %	8,7	25,0	31,6	36,8	0,022

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, КА — коэффициент атерогенности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI-L — cardio-ankle vascular index left.

преждевременного сосудистого старения, или синдрома EVA. Первый же квартиль соотносится с благоприятным сосудистым старением, т.е. с максимально сохранным эластическим потенциалом артериальной стенки для лиц данного пола и возраста. Понятно, что лица из первых двух групп в целом характеризуются более выгодными параметрами сосудистого статуса по сравнению с представителями последних двух групп. Изучали профиль основных ФР в соответствии с критериями, изложенными в Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [14]. Выявление у молодых людей признаков ДСТ осуществлялось согласно Национальным рекомендациям [12, 13]. Для количественной оценки внешних стигм дизэмбриогенеза в процессе профилактического скрининга молодёжи применялся диагностический перечень морфодисплазий, адаптированный нами для задач массовых скрининговых мероприятий [15]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом СтГМУ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Обработка данных проведена с помощью программного пакета “Statistica 10.0” (StatSoft Inc, США). Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным, колебания от минимального до максимального значения среди юношей по CAVI-L составили 4,0-7,9 и по CAVI-R — 3,2-7,7, а среди девушек — 4,2-7,6 и 3,6-7,3, соответ-

ственно. Поскольку слева выявлены более высокие показатели СЖ, то в дальнейшем данные анализа результатов будут представлены по CAVI-L. Из данных таблиц 1 и 2 видно, что для подавляющего числа изученных метаболических и гемодинамических ФР их ассоциация с показателем жесткости CAVI-L отсутствовала как у юношей, так и у девушек. Это же относилось и к курению. Частота наследственности, отягощенной по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хотя и нарастала от 1-го к 4-му квартилю, особенно у девушек, но различия между крайними группами не достигли достоверного уровня. Четкая связь с артериальной ригидностью была продемонстрирована лишь для МТ и индекса МТ (ИМТ), хотя она оказалась достаточно неожиданной: неуклонное снижение указанных антропометрических показателей имело место при повышении жесткости сосудов и наоборот. Различия по этим показателям в крайних квартилях обследованных оказались статистически значимыми независимо от пола участников исследования. Показатель окружности талии также снижался от 1-го к 4-му квартилю, но различия между крайними группами оказались лишь на уровне тенденции. Поскольку недостаточная МТ у молодёжи часто ассоциируется с проявлениями ДСТ, внешние проявления фенотипического стигмального статуса обследованных ЛМВ были изучены более глубоко. Оказалось, что среднее число внешних стигм дизэмбриогенеза как у юношей, так и у девушек уве-

Таблица 2

ФР у лиц молодого возраста с учетом СЖ (девушки, n=162)

Признак	Квартильные группы по CAVI-L				P ₁₋₄
	Q1 4,2-5,5	Q2 5,6-5,9	Q3 6,0-6,4	Q4 6,5-7,6	
Рост, см	167,04±0,7	166,5±1,15	166,9±0,7	166,34±0,8	0,25
Вес, кг	61,7±1,7	60,7±2,03	59,2±1,4	57,24±1,64	0,03
ИМТ, кг/м ²	22,25±0,58	21,8±0,6	21,2±0,4	20,7±0,56	0,028
ОТ, см	71,2±1,4	71,6±1,9	68,7±1,3	68,1±1,3	0,056
САД, мм рт.ст.	118,9±1,44	117,9±1,6	115,98±1,2	114,3±1,5	0,016
ДАД, мм рт.ст.	70,8±1,1	71,7±1,1	71±0,9	70,3±0,8	0,36
ЧСС, уд./мин	73,8±1,9	74,2±1,9	70,96±1,4	73,6±2,1	0,47
ОХС, ммоль/л	4,09±0,13	3,87±0,14	4,04±0,14	4,2±0,17	0,294
ХС ЛВП, ммоль/л	1,38±0,06	1,23±0,05	1,45±0,06	1,4±0,07	0,43
ТГ, ммоль/л	0,9±0,07	0,95±0,1	0,85±0,01	0,75±0,07	0,072
ХС ЛНП, ммоль/л	2,29±0,13	2,17±0,1	2,21±0,13	2,46±0,16	0,22
КА	3,16±0,2	3,25±0,2	2,9±0,2	3,04±0,15	0,31
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,1	5,03±0,13	4,9±0,07	4,84±0,12	0,139
Курение, %	6,3	5,2	6,7	6,3	0,47
Отягощенная по ССЗ наследственность, %	31,9	28,9	33,3	43,6	0,069
Стигмы дисэмбриогенеза внешние	2,24±0,36	2,79±0,35	3,04±0,37	3,44±0,31	0,047
+ симптом большого пальца, %	10,8	13,2	31,1	34,4	0,029
+ симптом запястья, %	12,80	10,5	26,6	37,5	0,032

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, КА — коэффициент атерогенности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI-L — cardio-ankle vascular index left.

личивалось от 1-го к 4-му квартилю их распределения по CAVI-L, причем различия по этому показателю в крайних группах оказались статистически значимыми независимо от пола. По таким высокоинформативным диагностическим признакам ДСТ, как положительные симптом запястья и симптом большого пальца, также зафиксированы значимые различия между сравниваемыми квартильными группами.

Обсуждение

В настоящее время при проведении массового скрининга среди молодёжи уже нельзя ограничиваться только оценкой традиционных ФР [16], а следует шире внедрять ангиологический скрининг для определения артериальной ригидности. Действительно, представленные в работе данные продемонстрировали, что колебания показателя CAVI в молодёжной выборке характеризуются размахом от 3,2 до 7,9 у юношей и от 3,6 до 7,6 у девушек, т.е. минимум меньше максимума в 2,5 и 2,2 раза, соответственно. Между тем, его значение >9,0 считается однозначно патологическим для лиц среднего и пожилого возраста [17]. Относительно молодых людей российской популяции такие данные отсутствуют; очевидно, необходимо проводить дальнейшие широкие, возможно многоцентровые, исследования по выработке возрастных нормативов этого показателя СЖ для разных возрастных групп с учетом пола.

Представленные результаты также подтверждают мысль о необходимости дифференцированной оценки влияния избыточной МТ и ожирения на сосудистую стенку с учетом возраста обследуемого. Иными словами, практическим врачам следует помнить о том, что этот фактор у молодых не повышает сосудистую жесткость, а, напротив, способствует её снижению. Примечательно, что, с одной стороны, представленные результаты не согласуются с рядом исследований, выполненных на контингенте лиц более старшего возраста, а с другой стороны, они совпадают с данными нескольких педиатрических разработок. Это касается полученных сведений об ассоциации более высокой МТ с более низкой сосудистой жёсткостью. Относительно взрослого контингента можно привести следующие источники, как не совпадающие с настоящими результатами о влиянии МТ на артериальную ригидность. Так, Стражеско И. Д. и др. [18] при изучении 303 относительно здоровых лиц в возрасте >25 лет в результате корреляционного анализа выявили наличие прямой умеренной, но статистически значимой связи между показателем жесткости, измеренной как СРПВ, и ИМТ ($r=0,36$; $p<0,001$). Милягин В. А. и др. [2] при изучении представительной выборки пациентов с артериальной гипертензией ($n=1382$ в возрасте >35 лет) обнаружили увеличение CAVI от $7,71\pm1,34$ у лиц с нормальной МТ до $10,71\pm0,97$ при ожирении III степени ($F=24,2$; $p<0,001$). Результаты корреляционного анализа по-

казали наличие прямой умеренной взаимосвязи в общей группе ($r=0,24$; $p<0,001$), при этом у женщин она оказалась существенно выше ($r=0,47$; $p<0,001$), чем у мужчин ($r=0,24$; $p<0,001$). Takaki A, et al. [19] также выявили тесную прямую взаимосвязь между ИМТ и САVI у лиц среднего возраста, страдающих ишемической болезнью сердца.

В то же время, в ряде исследований снижение СЖ при нарастании МТ продемонстрировано у детей и подростков, как и у молодых людей в настоящей разработке. Некоторые авторы выявили снижение СРПВ у полных детей в сравнении с их сверстниками с нормальным весом [20, 21]. Phillips R, et al. (2015) обнаружили уменьшение показателя САVI при наличии ожирения у подростков 10-18 лет и объяснили эти данные с позиций гипотезы “тренировки на выносливость” во время выполняемых ими физических нагрузок [11]. Авторы полагают, что из-за большей МТ коронарные и периферические сосуды у детей с избыточным весом способны обеспечить выполнение более высоких аэробных нагрузок по сравнению со сверстниками с нормальной МТ. Seres L, et al. [22] считают, что эта идея подтверждается результатами выполнения высоких физических нагрузок детьми с избыточной МТ. Полные дети отличаются более высоким уровнем аэробной мощности, а это значит, что их работоспособность выше в сравнении с более стройными сверстниками. Dangart F, et al. также выявили уменьшение СРПВ в сочетании со снижением диастолического АД у полных подростков [20]. Эти исследователи полагают, что указанный паттерн может отражать “физиологическую структурную адаптацию”, развивающуюся в ответ на повышенные метаболические и физиологические потребности. К этим потребностям авторы относят такие факторы как повышенную вазодилатацию, возросшие объем крови и сердечный выброс в совокупности со сниженным периферическим сопротивлением. Такой подход к трактовке данных вполне согласуется с концепцией известного советского патофизиолога профессора Меерсона Ф. З., сформулированной в конце прошлого века, относительно роли “структурного следа адаптации” в формировании повышенной устойчивости организма на фоне интервальных тренировок к стрессовым и физическим нагрузкам [23]. Интерес представляет мнение исследователей, которые считают, что более низкое значение САVI может и не быть показателем хорошего здоровья [11]. Существенно, что этот показатель отражает сосудистую адаптацию к ожирению. Иначе говоря, по мнению этих авторов, сниженный САVI может указывать на, так называемый, “медовый месяц” в долгосрочном процессе возраст-ассоциированных изменений артериальной функции, в результате которого манифестные патологические сдвиги выявляются позже уже

во взрослой жизни. Аналогичного мнения придерживаются Corden B, et al. [24]. Charakida M, et al., основываясь на результатах проспективного исследования детей и родителей (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), сформировали параметры различных кардиоваскулярных фенотипов, характерных для разных весовых категорий. Они установили, что дети с избыточной МТ отличались более значительным диаметром плечевой артерии и более низкой СЖ [25]. На первый взгляд, эти данные могут показаться вполне благоприятными. Однако их сочетание с увеличенным сердечным выбросом, повышенной частотой сердечных сокращений и более высоким уровнем АД является грозным предвестником ССЗ в более или менее отдаленной перспективе. Иными словами, характер взаимосвязи сосудистой ригидности с МТ меняется в разные возрастные периоды жизненного цикла. Представленные данные изучения молодых людей 18-25 лет больше тяготеют к педиатрическим подходам в трактовке полученных результатов, о чем следует помнить терапевтам и кардиологам, участвующим в ведении подобного контингента на уровне первичного звена здравоохранения.

Представленные данные также указывают на необходимость при проведении молодёжного скрининга обращать внимание на носителей не только избыточной, но и недостаточной МТ. Выявленное повышение сосудистой ригидности при недостаточной МТ у молодых людей авторы склонны увязывать с имеющимися данными о нарастании выраженности внешней стигматизации в рамках ДСТ, которая, как известно, является генетически детерминированным состоянием, характеризующимся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани [12, 13]. В пользу такой оценки говорят результаты отечественных авторов, которые изучали артериальную стенку у лиц молодого и среднего возраста при наличии недифференцированной ДСТ. Семькин А.А. и др. [26, 27] при исследовании СЖ с помощью компьютеризованного фотоплетизмографа определяли показатель СРПВ у 232 пациентов в возрасте 18-50 лет с наличием такой дисплазии, и установили у них достоверное повышение этого показателя по сравнению с лицами из контрольной группы без указанной патологии. С помощью многофакторного анализа эти авторы показали, что наличие ДСТ является независимым предиктором повышения жесткости сосудистой стенки. Кроме того, представители основной группы с ДСТ характеризовались, в среднем, более низким показателем ИМТ, что также совпадает с представленными результатами. Однако указанные исследователи пользовались показателем СРПВ, который, как известно, в отличие от использованного САVI, зависит от уровня текущего АД [2, 3].

Исходя из определения ДСТ, логично предположить, что повышение СЖ у её носителей имеет первичный характер по причине своей генетической детерминированности, тем более, что в литературе присутствует немало данных об ассоциации различных полиморфизмов генов с разными параметрами сосудистого статуса. Например, продемонстрирована роль полиморфизма гена коллагена 1A типа в изменении СЖ у здоровых молодых людей [28]. Недавно получены данные о выявлении нового варианта в гене C1B2 (кальций и интегрин-связывающий белок-2), который увеличивает экспрессию белка C1B-2, регулирующего внутриклеточный уровень кальция и снижающего СРПВ [29]. У лиц >50 лет без ССЗ податливость сонных артерий была ниже при наличии Ser422Gly полиморфизма гена эластина [30]. Полиморфизм генов матриксных металлопротеиназ связан с возрастным повышением артериальной жесткости и неблагоприятным прогнозом в отношении ССЗ [31].

Из представленных выше результатов следует, что в процессе проведения диспансерных мероприятий среди молодёжи практикующие врачи должны, с одной стороны, овладевать инструментальным скринингом СЖ, позволяющим оценивать принадлежность молодого человека к тому или иному фенотипу сосудистого старения. С другой стороны, врачам следует обращать внимание не только на случаи избыточной, но и сниженной МТ, как потенциального ФР раннего сосудистого ремоделирования. При этом врачи должны владеть диагностикой диспластического фенотипа с учетом легкодоступных внешних стигм дизэмбриогенеза. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разделения ЛМВ, попавших по своему сосудистому статусу в верхний CAVI-квартиль на две группы молодёжного риска развития ССЗ в зависимости от МТ и набора морфодисплазий, т.к. профиль превентивных мероприятий в этих двух группах молодых людей с повышенной СЖ заметно различается при разной МТ [12, 14]. Но и тем и другим требуется начинать реализацию таких вмешательств как можно раньше, тем более что ДСТ, как и ожирение, отличаются явной тенденцией к росту в популяции современных молодых людей [13]. Поэтому вполне обоснованным представляется создание вузовских центров здоровья, возможности которых позволяют своевременно и в полной ме-

ре выявлять совокупность ранних доклинических отклонений сосудистого статуса с учетом возрастной специфики для дальнейшего проведения целенаправленных профилактических вмешательств у данной категории населения [32].

Заключение

Молодые носители синдрома EVA отличаются наличием более низкой МТ и ИМТ по сравнению со сверстниками, характеризующимися наличием признаков благоприятного (здорового) сосудистого старения. Различия по МТ и ИМТ между двумя указанными группами молодых людей являются статистически значимыми.

Между группами молодых людей, относящихся к крайним сосудистым фенотипам, отсутствуют достоверные различия по таким метаболическим показателям, как уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности, глюкозы, а также по курению, частоте сердечных сокращений, систолическому и диастолическому АД и наследственности, отягощенной по раннему развитию ССЗ.

Молодые люди из верхнего CAVI-квартиля отличаются присутствием более значительного числа внешних стигм дизэмбриогенеза по сравнению со сверстниками из нижнего CAVI-квартиля. Различия по указанным проявлениям дисморфогенеза между этими группами молодых людей статистически значимы. Такие высокодиагностичные проявления ДСТ, как положительные симптомы большого пальца и запястья среди представителей верхнего CAVI-квартиля встречаются в 3-4 раза чаще по сравнению со сверстниками из нижнего CAVI-квартиля.

Полученные данные о взаимосвязи сосудистого ремоделирования с ДСТ целесообразно учитывать при осуществлении диспансеризации лиц молодого возраста для дифференцированного формирования групп риска и дальнейшего выполнения индивидуализированных профилактических вмешательств атеро-ориентированной и диспластико-ориентированной направленности.

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

Литература/References

1. Burko NV, Avdeeva IV, Oleynikov VE, et al. The Concept of Early Vascular Aging. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):742-9. (In Russ.) Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., и др. Концепция раннего сосудистого старения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(5):742-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749.
2. Milyagin VA, Milyagina IV, Abramenkova NYu, et al. Non-invasive methods of investigation of the main vessels. Monograph. Smolensk. 2012. p.224. (In Russ.) Милагин В.А., Милагина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Монография. Смоленск. 2012. с.224. ISBN 978-5-94223-751-6.
3. Rotar OP, Alieva AS, Boiarinova MA, et al. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? Kardiologiia. 2019;59(2):45-53. (In Russ.) Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., и др. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? Кардиология. 2019;59(2):45-53. doi:10.18087/cardio.2019.2.10229.
4. Nilsson PM. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. J Hypertens. 2013;31(8):1517-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
5. Nilsson P. Early vascular ageing — a concept in development. Eur Endocrinol. 2015;11(1):26-31. doi:10.17925/EE. 2015.11.01.26.
6. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. J Hypertens. 2015;33(7):1438-45. doi:10.1097/HJH.0000000000000565.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging. Hypertension. 2019;74:218-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63:636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
9. Botto F, Obregon S, Rubinstein F, et al. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. J Human Hypertens. 2018;32(3):219-27. doi:10.1038/s41371-018-0038-1.
10. Nilsson P. Adiposity and Vascular Aging: Indication for Weight Loss? Hypertension. 2015;66(2):270-2. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05621.
11. Phillips R, Alpert B, Schwingshackl A, et al. Inverse Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index and Body Mass Index in Healthy Children. J Pediatr. 2015;167(2):361-65.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.042.
12. Undifferentiated connective tissue dysplasia (project of clinical guidelines of RSMST). Therapy. 2019;33(7): 9-42. (In Russ.) Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций РНМОТ). Терапия. 2019;33(7):9-42. doi:10.18565/therapy.2019.7.9-42.
13. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I revision). Russian Journal of Cardiology. 2013;18(1):1-32. (In Russ.) Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013;18(1):1-32.
14. Gielen S, Backer G. De, Piepoli M, et al. The ESC Textbook of Preventive Cardiology. Oxford University Press. 2016. p.616. ISBN: 9780198795049.
15. Evseyeva ME, Eremin MV, Koshel VI. Heredity connective tissue diseases and student's medical examination: aspects of screening diagnosis. Medical news of the north Caucasus. 2016;11(2-2):351-3. (In Russ.) Евсеева М.Е., Ерёмин М.В., Кошель В.И. Дисплазия соединительной ткани и студенческая диспансеризация: аспекты скрининговой диагностики. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2-2):351-3. doi:10.14300/mnnc.2016.11075.
16. Evseyeva M. E., Miridzhanyan E. M., Babunts I. V., Pervushin Yu. V. Blood lipid profile and cardiovascular disease in family history among young people with various health status. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(6, ч.II):77-81. (In Russ.) Евсеева М.Е., Мириджанян Э.М., Бабунц И.В., Первушин Ю.В. Особенности липидного спектра крови и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц молодого возраста в зависимости от уровня здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(6, ч.II):77-81.
17. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, et al. EchoCG data in IHD patients with different cardio-ankle vascular indexes. Russian Heart Journal. 2015;14(3):123-30. (In Russ.) Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Показатели ЭхоКГ при различном сердечно-лodyжечном сосудистом индексе у больных ИБС. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14(3):123-30.
18. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(3):244-52. (In Russ.) Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):244-52. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252.
19. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachialankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. Hypertens Res. 2008;31(7):1347-55. doi:10.1291/hypres.31.1347.
20. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, et al. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. Clin Physiol Funct Imaging. 2008;28:287-93. doi:10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x.
21. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, et al. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. Hypertension. 2012;60:550-5. Hypertension. 2012;60(2):550-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194746.
22. Seres L, Lopez-Ayerbe J, Coll R, et al. Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity. Rev Esp Cardiol. 2003;56:594-600. doi:10.1016/s0300-8932(03)76921-8.
23. Meerson FZ. Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart injuries. Moscow: Medicine, 1984. 272с. II. ВБК: 54.101. (In Russ.) Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 272с. ил.

24. Corden B, Keenan NG, de Marvao AS, et al. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. *Hypertension*. 2013;61(6):1322-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01177.
25. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: a population study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2643-50. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1017.
26. Semenkin AA, Drokina OV, Nechaeva GI, et al. Undifferentiated congenital connective tissue disorders as an independent predictor of structural and functional arterial changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):29-34. (In Russ.) Семенкин А.А., Дрокина О.В., Нечаева Г.И., и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как независимый предиктор структурно-функциональных изменений артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):29-34. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-29-34.
27. Semyonkin AA, Nechaeva GI, Drokina OV, et al. Age-related aspects of structural and functional changes in arteries in individuals with connective tissue dysplasia. *Archive of internal medicine*. 2013;(3):46-50. (In Russ.) Семёнкин А.А., Нечаева Г.И., Дрокина О.В. и др. Возрастные аспекты структурно-функциональных изменений артерий у лиц с дисплазией соединительной ткани. *Архивъ внутренней медицины*. 2013;(3):46-50. doi:10.20514/2226-6704-2013-0-3-46-50.
28. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, et al. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension*. 2001;38(3):444-8. doi:10.1161/01.hyp.38.3.444.
29. Mangino M, Cecelja M, Menni C, et al. Integrated multiomics approach identifies calcium and integrin-binding protein-2 as a novel gene for pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2016;34(1):79-87. doi:10.1097/HJH.0000000000000732.
30. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, et al. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension*. 2001;38(5):1185-9. doi:10.1161/hy1101.096802.
31. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res*. 2006;15;69(3):636-45. doi:10.1016/j.cardiores.2005.07.015.
32. Evseyeva ME, Koshel VI, Eremin MV, et al. Screening of students' health resources and the formation of an intra-University preventive environment: clinical, educational, and educational-pedagogical aspects. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2015;10(1):64-9. (In Russ.) Евсеева М.Е., Кошель В.И., Ерёмин М.В. и др. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование внутривузовской профилактической среды: клинические, образовательные и воспитательно-педагогические аспекты. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(1):64-9.

Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I

Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

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

Статья посвящена изучению влияния симпатической нервной системы (СНС) на сердечно-сосудистую систему. Рассматриваются вопросы влияния активности СНС на уровень артериального давления и патогенез развития артериальной гипертензии, а также воздействие СНС на многие биохимические, обменные и метаболические процессы, играющие ключевую роль в развитии метаболического синдрома и артериальной гипертензии. Рассматриваются возможные механизмы воздействия различных методов (хирургических, немедикаментозных), снижающих активность СНС, восстанавливающих работу вегетативной нервной системы и, соответственно, нормализующих состояние сердечно-сосудистой системы и показатели артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование, вегетативная нервная система, симпатическая нервная система,

сердечно-сосудистая система, хирургические и немедикаментозные воздействия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/09-2020

Получена рецензия 07/10-2020

Принята к публикации 13/10-2020



Для цитирования: Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I

Safaryan A. S., Sargsyan V. D.

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

The article is devoted to the influence of sympathetic nervous system (SNS) on the cardiovascular system. Influence of SNS activity on the blood pressure level and the pathogenesis of hypertension development, as well as the effect of SNS on many biochemical and metabolic parameters playing a key role in the development of metabolic syndrome and hypertension are considered. Possible mechanisms of action of various methods that reduce the SNS activity, restore the function of autonomic nervous system and normalize the cardiovascular system and blood pressure are considered.

Key words: hypertension, remodeling, autonomic nervous system, sympathetic nervous system, cardiovascular system, surgical and non-drug effects.

Relationships and Activities: none.

Safaryan A. S.* ORCID: 0000-0002-6104-8388, Sargsyan V. D. ORCID: 0000-0003-3793-7369.

*Corresponding author:

asafaryan@gnicpm.ru

Received: 22/09-2020

Revision Received: 07/10-2020

Accepted: 13/10-2020

For citation: Safaryan A. S., Sargsyan V. D. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2693. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2693

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое АД, ИР — инсулинорезистентность, МТ — масса тела, ПНС — парасимпатическая нервная система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое АД, САС — симпатическая адреналовая система, СВД — синдром вегетативной дисфункции, СНС — симпатическая нервная система, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Артериальная гипертензия (АГ) до сегодняшнего дня остается одной из ключевых проблем, оказывая влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии, поскольку связана с развитием таких осложнений как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность

и хроническая болезнь почек. Несмотря на огромное разнообразие гипотензивных лекарственных препаратов, проблема лечения АГ остается актуальной. Встречаются ситуации, когда назначение препаратов нескольких классов не дает возможности снизить артериальное давление (АД) до целе-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asafaryan@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 971-02-20

[Сафарян А. С.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Саргсян В. Д. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-3793-7369].

вых значений. Это, скорее всего, связано с тем, что повышение АД и формирование АГ имеет сложный патогенез, здесь задействовано много механизмов, влияющих на уровень АД.

В силу неполного понимания механизма регуляции АД, тем более сложности понимания нарушения работы этих механизмов, единой универсальной схемы патогенеза АГ еще нет.

При АГ главной особенностью гемодинамических изменений является повышение общего периферического сопротивления, а это значит, что основным субстратом морфологических и функциональных изменений при АГ является резистивный сосуд. И на него непосредственно влияют нервные и гуморальные факторы. Все нервные и гуморальные механизмы регуляции АД условно могут быть объединены в две группы функциональных систем — кратковременного и длительного действия [1].

Основные системы кратковременного действия — это барорецепторный рефлекс, почечный эндокринный плазменный контур и симпатoadrenalовая система (САС). Барорецепторный рефлекс, как и другие системы кратковременного действия, в основном удерживает АД от чрезмерного снижения. Он срабатывает через 1-5 сек, удерживает свой тонус в течение часов и не дает выходить АД за пределы 100-120 мм рт.ст. при стрессах и смене положения тела. Почечный эндокринный рефлекс срабатывает через 2-4 мин, это воздействие удерживается в течение суток, препятствует снижению АД за пределы 60-100 мм рт.ст. САС срабатывает при физических и психоэмоциональных стрессах, увеличивает ударный объем, расширяет сосуды сердца, легких, мышц и кожи, суживает сосуды брюшной полости, оптимизируя, тем самым, кровоток в пользу систем, обеспечивающих движение.

К системе регуляции длительного действия относят два механизма — прессорный и депрессорный. Основными элементами прессорного механизма являются представленные в сосудах и сердце тканевые системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС), почечная РААС, а также вазоконстрикторные вещества собственно эндотелия — эндотелины 1, 2 и 3. Кроме того, на регуляцию АД влияют мозговые механизмы, представленные РААС, центральной нервной системой (ЦНС) (влияние на солевое поведение, стимуляция выделения вазопрессина), эндотелинами, вазопрессином и нейропептидом (вазопрессия, потенцирование эффектов норадреналина). Многие элементы прессорного контура (особенно альдостерон) стимулируют образование в стенке сосудов коллагена и, тем самым, помимо преходящей вазоконстрикции, способствуют развитию морфологических труднообратимых изменений в сосудах, их ремоделированию, что является морфологической основой для закрепления АГ. Такие же структурные изменения, происходящие в стенке

сердца, способствуют повышению жесткости миокарда и развитию его диастолической дисфункции.

Депрессорную функцию системы регуляции АД, можно разделить на несколько составляющих: депрессорную систему стенки сосудов, систему натрийуретических пептидов и депрессорные системы мозгового слоя почек и ЦНС. Основным элементом депрессорной системы стенки сосудов является сильнейший вазодилататор оксид азота, который выделяется при активации эндотелиальной синтазы оксида азота и в присутствии таких веществ, как ацетилхолин, аденозинтрифосфат, брадикинин, а также при механической деформации стенки сосуда (напряжение сдвига) и при гипоксии. К депрессорной системе стенки сосудов также могут быть отнесены натрийуретический пептид С и аденомедуллин.

К депрессорной системе мозгового слоя почек относят системы простагландинов и калликреин-кининов. Простагландины мозгового слоя почки оказывают три основных эффекта, имеющих прямое отношение к экскреции воды, а именно: снижают способность антидиуретического гормона повышать проницаемость эпителия собирательных трубок для воды, усиливают кровоток в сосудах этой зоны и ингибируют реабсорбцию натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле. Калликреин-кининовая система почек тоже способствует усилению почечного кровотока и стимуляции натрийуреза.

Натрийуретические пептиды продуцируются в стенке предсердий и головном мозге.

В ЦНС тоже имеются мощные депрессорные механизмы. Достаточно хорошо изучены гипотензивные эффекты, обусловленные стимуляцией имидазолиновых, допаминергических, серотониновых и $\alpha 2$ -адренорецепторов. Сюда же могут быть отнесены уже упомянутые мозговые натрийуретические пептиды.

В последнее время вновь приобрел актуальность вопрос о влиянии вегетативной нервной системы (ВНС), в частности симпатической нервной системы (СНС), на течение АГ. Результаты последних исследований показывают, что нарушения симпатической иннервации приводят к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, даже независимо от повышения АД [2, 3]. Вегетативные нарушения могут проявляться, начиная с периода новорожденности, но в разные возрастные периоды степень их выраженности меняется. На приеме у педиатра вегетативная дисфункция выявляется у 50-75% обратившихся детей [4]. Распространенность вегетативных нарушений среди подростков пубертатного возраста, по данным А. М. Вейна (2000), составляет 25-80%. У детей частота выявления вегетативной дисфункции колеблется от 30 до 50% [5].

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) — это состояние, которое характеризуется нарушениями вегетативной регуляции работы внутренних органов, в т.ч. и сердечно-сосудистой системы. В основе его развития лежат отклонения в структуре и функциях центрального и периферического звеньев ВНС. При этом изменения со стороны всех систем носят функциональный, т.е. обратимый характер. Однако установлена возможность перехода СВД в такие заболевания, как АГ у детей и подростков и гипертоническая болезнь у взрослых.

Нарушения СНС рассматриваются как важнейшее патогенетическое звено в развитии АГ. Известно, что увеличение тонуса СНС может являться пусковым моментом повышения АД у людей. Последствия длительной активации СНС можно разделить на 4 группы:

- Гемодинамические эффекты — повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и вазоконстрикция. Это сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарного резерва, а также повышением аритмогенности. В почках симпатическая стимуляция в конечном итоге реализуется в виде задержки натрия и воды.

- Метаболические эффекты, которые заключаются в формировании инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, и в нарушениях липидного обмена.

- Трофические эффекты, которые заключаются в индукции и дальнейшей стимуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, а также в развитии эндотелиальной дисфункции.

- Изменения коагуляции — повышение гематокрита, активация тромбоцитов, прокоагуляционное действие.

Состояния, при которых развивается эссенциальная гипертензия, как было доказано, характеризуются не только нарушением тонуса парасимпатической (ПСНС), но и выраженным гипертонусом СНС, что проявляется повышением ЧСС в покое [2]. Симпатическая активация приводит к развитию этих гемодинамических изменений вследствие своих известных положительных хронотропных эффектов, которые свойственны главному адренергическому нейромедиатору норадреналину [2].

Вышеупомянутая симпатическая дисрегуляция была продемонстрирована на различных стадиях гипертонической болезни (легкой, умеренной и тяжелой), при АГ у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, АГ “белого халата”, латентной АГ и АГ, вызванной беременностью [2, 3]. Были выявлены и другие клинические состояния, которые ассоциировались с гиперактивностью СНС. Они включают в себя нарушения циркадного ритма, АГ, осложненную синдромом апноэ сна, метаболический синдром, почечную недостаточ-

ность и истинную резистентную АГ [2, 3, 6]. Гиперинсулинемия является важнейшим нарушением, которое развивается при активации СНС, эта активация способствует развитию ИР и других метаболических нарушений, объединяемых в понятие метаболический синдром [7]. Наконец, следует отметить, что механизмы, ответственные за развитие АГ, обусловленной адренергическим перенапряжением, возможно, являются комплексными, включая изменения в нейрогенной, рефлекторной, а также метаболической модуляции тонуса СНС [2, 3].

Повышенный тонус СНС влияет на ремоделирование сердца. У больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка выявляется гиперреактивность СНС; это подтверждает концепцию о том, что, кроме уровня АД, крайне важную роль в определении структурных и функциональных изменений миокарда, которые имеют место при различных клинических состояниях с АГ, играют и другие факторы [8, 9]. Также было доказано, что симпатическая активация влияет на развитие и прогрессирование ремоделирования сосудов, нарушает эндотелиальную функцию, а также вызывает повышение артериального тонуса, что обуславливает развитие повышенного АД [10]. Наконец, в исследованиях последних лет доказано, что как метаболические нарушения, так и заболевания почек, проявляющиеся АГ не только на поздних, но и на более ранних стадиях, действительно связаны с изменениями в СНС, что, вероятно, потенцирует адренергическую перегрузку, встречающуюся уже при неосложненной АГ [11].

Показано, что масса миокарда напрямую коррелирует с активностью СНС [8], а уровень норадреналина является независимым предиктором ГЛЖ при АГ [12]. При ГЛЖ вследствие повышенного АД нарушается однородность структуры миокарда, он становится гетерогенным, увеличивается объемная фракция интерстициального коллагена. Согласно данным гистологических исследований материала, полученного при аутопсии, соединительнотканная перестройка миокарда в виде образования фокальных рубцов и интерстициального фиброза с накоплением коллагена I и III типа развивается уже на ранних стадиях АГ и при умеренной выраженности ГЛЖ. Следствием фиброза миокарда служит повышение его жесткости, ведущее к диастолической дисфункции, возникает электрическая нестабильность сердечной мышцы, служащая субстратом для развития желудочковых нарушений ритма; все это в итоге приводит к систолической дисфункции и дебюту хронической сердечной недостаточности [13]. Таким образом, соединительнотканная перестройка миокарда и увеличение его жесткости при повышенном АД

могут рассматриваться как дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз и исходы у пациентов с АГ [14, 15]. Накоплены также данные о роли СНС в развитии ремоделирования мелких и крупных сосудов [16], а также в развитии почечной дисфункции [17].

Многие факторы риска развития АГ, связанные с образом жизни, такие как избыточное потребление поваренной соли, алкоголя и др. приводят к повышению активности СНС как одному из звеньев патогенеза АГ [18].

В последнее время стали появляться данные о том, что активация СНС стимулирует развитие хронического воспаления, продукцию провоспалительных цитокинов клетками костного мозга и другими органами и тканями, активацию воспаления, связанного с ЦНС. Это приводит к замыканию порочного круга, при котором развивающееся ремоделирование сосудов и структур мозга в дальнейшем способствует симпатической активации и прогрессированию системного воспаления. Эта теория нейрогенной гипертензии получила название теории автономно-иммунного и сосудистого дисбаланса [19]. Иммунная система вносит свой вклад в патогенез АГ. За последние несколько лет накопились данные, свидетельствующие о том, что АГ, по крайней мере, частично, является иммунноопосредованным воспалительным заболеванием. Иммуносупрессивные препараты и ингибирование активности отдельных цитокинов предотвращают или экспериментальную АГ или уменьшают ее выраженность, а исследования на генетически модифицированных мышах показали, что лимфоциты являются необходимыми участниками развития гипертензии и гипертензивного повреждения органов. Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях иммунная реактивность может приводить к повышению АД. Инфильтрация иммунных клеток, окислительный стресс и стимуляция внутрипочечной ангиотензиновой системы индуцируется активацией врожденного и адаптивного иммунитета. Высокое АД является результатом комбинированного воздействия, вызванного сдвигом соотношения натрийуреза и давления, дисфункциональной релаксации сосудов и гиперактивности СНС. При этом тяжесть воспаления в значительной степени определяет дисбаланс между провоспалительными эффекторными реакциями и противовоспалительными реакциями регуляторных Т-клеток [20]. Наряду с этим воспалительный каскад поддерживается и усиливается иммунным потоком через ось мозг — костный мозг — селезенка — желудочно-кишечный тракт, тем самым еще больше усугубляя иммунно-опосредованные реакции, приводящие к порочному кругу формирования АГ и повреждению органов-мишеней. Дальнейшие исследования иммунной реактивности при гипертонической бо-

лезни могут привести к разработке новых стратегий лечения АГ [21].

Уменьшение симпатического тонуса, воздействующего на сердечно-сосудистую систему, может вызывать целый ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Самыми актуальными из них с клинической точки зрения являются:

- 1) равномерный контроль АД в течение суток,
- 2) уменьшение диапазона колебания АД в течение суток,
- 3) регрессирование поражений органов-мишеней,
- 4) коррекция метаболических нарушений, связанных с АГ.

Как же уменьшить тонус СНС? На сегодняшний день имеются несколько разных путей воздействия на СНС и уровень АД: хирургическое — симпатическая денервация почек; стимуляция каротидного барорефлекса; немедикаментозное и медикаментозное влияние.

Хирургическое воздействие

Механизмы снижения АД при устранении (редукции) симпатической иннервации почки многогранны. Он включает и уменьшение секреции ренина, и уменьшение реабсорбции натрия, и уменьшение гломерулярного компонента самой гипертензии, и уменьшение афферентной иннервации. Частичная симпатэктомия, как метод лечения злокачественной АГ, была предложена >60 лет тому назад [22, 23]. На ранних этапах этот метод использовался для лечения АГ злокачественного течения, однако вследствие частых осложнений, включая летальные исходы, не получил дальнейшего развития. В современной интерпретации симпатическая денервация почки представляет собой относительно малотравматичную процедуру радиочастотной абляции почечных сосудов, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишенную системных побочных эффектов. Денервация почек имеет хороший профиль безопасности и приводит к значимому снижению АД у больных с сохранением антигипертензивного эффекта в отдаленном периоде наблюдения после вмешательства [24, 25]. Обладая привлекательным спектром потенциальных эффектов помимо снижения АД, методика денервации почек, безусловно, вызывает большой клинический интерес. Вместе с тем, данный метод лечения резистентной АГ нуждается в формировании более обширной доказательной базы, в первую очередь по отдаленной безопасности процедуры, в крупных регистрах и проспективных исследованиях для изучения возможности снижения риска осложнений. Симпатическая денервация почечных артерий не является панацеей в лечении резистентной АГ и должна проводиться в комплексе с изменениями образа жизни, соблю-

дением диеты и применением адекватной лекарственной комбинированной антигипертензивной терапии.

Каротидный барорефлекс представляет собой важнейшую часть нейрогенного контура регуляции кровообращения, включая собственно уровень АД [26]. Барорецепторы правого и левого каротидного синусов — это классические рецепторы, реагирующие на растяжение. Конечным результатом активации барорецепторов неизбежно является снижение тонуса СНС, что и используется как основная задача данной технологии для лечения резистентной АГ. Идея активации барорефлекса в лечении АГ возникла достаточно давно, в 50–60 годы XX века. Первыми, кто создал устройство для стимуляции барорефлекса, были Bilgutay и Lillehei в 1965г [27]. Стимулирование барорецепторов каротидной зоны с целью лечения резистентной АГ на современном этапе выполняют с помощью устройства, которое осуществляет стимуляцию рецепторов по принципу хронической активации эфферентного звена барорефлекса. Совокупность методик лечения различных патологических состояний при помощи данной технологии получила название Baroreflex Activation Therapy (BAT) [28]. Механизмы реализации эффекта многообразны, лишь часть из них изучена, в т.ч. на человеке. Так, аналогично экспериментальным моделям, стимуляция барорефлекса уменьшала активность СНС, в т.ч. по данным микронейрографии [29] и анализе вариабельности сердечного ритма (ВСР) [30]. Отключение стимулятора приводило к резкому повышению симпатической активности, а возобновление его работы — к очередному снижению [29]. Предварительные данные, полученные на людях, продемонстрировали антигипертензивную эффективность этого нового метода, однако для оценки отдаленной эффективности и безопасности необходимо получить результаты текущих рандомизированных клинических исследований [31]. Кроме того, имплантация устройства является дорогостоящей и требует сложного хирургического вмешательства.

Немедикаментозное воздействие

Относительно немедикаментозных методов в литературе имеются доказательства воздействия на СНС низкокалорийной диеты и программы выполнения регулярных физических упражнений [32]. Оба вмешательства оказывают четко выраженное влияние в плане снижения АД, величина которого часто связана со степенью симпатической блокады; в связи с этим была высказана идея о том, что действие этих двух антигипертензивных влияний обусловлено их симпатоблокирующими эффектами [32]. И наоборот, длительная диета с низким содержанием натрия приводит к увеличению уже повышенного адренергического тонуса [32]. Это, вероятно, связано с тем, что диета с низким содер-

жанием натрия вызывает гиперинсулинемию и активирует РААС, т.е. потенцирует два эффекта, способствующие возбуждению СНС. Немедикаментозные методы лечения показаны всем пациентам, независимо от лекарственной терапии.

Активность СНС является важным независимым фактором снижения веса у людей с избыточным весом или ожирением. Еще в 1986г было выявлено, что потребление пищи стимулирует активность СНС [33]. В экспериментах на животных было установлено, что потребление пищи повышает, а голодание снижает активность СНС [33, 34]. Подобные изменения в симпатической активности под влиянием пищи обнаружены и у людей [35]. При ожирении, особенно при абдоминальном его варианте, очень часто наблюдается активация СНС [36]. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное индексу массы тела (МТ) [37]. При снижении веса активность СНС уменьшается [36].

Повышению активности СНС при ожирении способствует наличие гиперинсулинемии и ИР. Инсулин сам по себе способен повышать активность САС, но отчасти это может быть связано с действием лептина. Известно, что по мере увеличения степени ожирения измеренный натощак уровень лептина, продуцируемого адипоцитами, растет. Лептин увеличивает активность СНС, особенно в почках. Это приводит, с одной стороны, к высокому выбросу вазоактивных соединений и увеличению ЧСС, а с другой, к повышению реабсорбции натрия и увеличению внутрисосудистого объема крови.

Лептин секретируется адипоцитами жировой ткани и, действуя на уровне гипоталамуса, в норме понижает аппетит и активизирует термогенез, способствуя снижению веса [38]. Однако при ожирении лептин утрачивает свою физиологическую роль и его уровень в сыворотке крови экспоненциально увеличивается с повышением МТ [39]. Существует тесная двусторонняя связь между активностью СНС и лептином. В эксперименте на крысах инфузия лептина повышала симпатическую активность в почках, надпочечниках и бурой жировой ткани [40]. В клинических исследованиях было показано, что уровень лептина, независимо от МТ ассоциируется с симпатической активностью [41]. Интересно, что у лиц с ожирением, но дефицитом лептина (что наблюдается крайне редко) отмечают низкие уровни АД, что косвенно подтверждает роль лептина в развитии АГ [42].

Считается, что СНС является и существенным звеном патогенеза ИР. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая

периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. ИР ведет к гидролизу триглицеридов в жировой ткани и избыточному выходу свободных жирных кислот в кровотоки. Как следствие этого, в печени ускоряется синтез триглицеридов и образование липопротеинов очень низкой плотности. Свободные жирные кислоты еще более угнетают высвобождение инсулина из β -клеток и усугубляют ИР.

При постоянной перегрузке калориями, а также с возрастом СНС хуже справляется со своими физиологическими функциями. Развитие ИР в определенной степени направлено на стабилизацию МТ, с одной стороны, ограничивая отложение жира, и, с другой стороны, увеличивая активность СНС, что ведет к увеличению термогенеза. Иными словами, ИР — есть механизм, направленный на ограничение дальнейшего нарастания МТ. При этом, как и для любого компенсаторного механизма, имеется обратная сторона медали. В данном случае — это активация СНС, которая в силу своего негативного действия на сосудистую стенку, сердце и почки, ведет к повышению АД, особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Согласно такой точке зрения, АГ, ассоциированная с ожирением, представляет собой нежелательное следствие активации механизмов восстановления нормально-го энергетического гомеостаза при ожирении.

Хроническая гиперактивность СНС является признаком старения и ожирения и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ и сердечную недостаточность. Причина этого хронического симпатического возбуждения при старении и ожирении обусловлена влиянием множества факторов и опосредована ЦНС [43].

Идея участия гиперинсулинемии в патогенезе АГ при метаболическом синдроме основана на представлении об активации СНС [44]. АГ и гиперинсулинемия часто встречаются в сочетании. Возможно наличие гиперинсулинемии и ИР у пациентов с АГ даже при нормальной МТ. Инсулину приписывается вазоконстрикторный эффект за счет стимуляции СНС, в первую очередь в скелетной мускулатуре. Показана непосредственная роль инсулина в регуляции СНС [45]. При этом следует иметь в виду, что инсулин обладает и вазодилаторным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии (в норме инсулин стимулирует выработку эндотелина-1 и оксида азота), вызывая в норме инсулинзависимую вазодилатацию. При АГ и ожирении этот баланс сдвигается в сторону преобладания вазоконстрикции.

ИР при ожирении относительно гетерогенна (селективна). Важно, что больные ожирением инсулинорезистентны в отношении потребления глюкозы в скелетной мускулатуре, но не имеют ИР в аспекте действия инсулина в ЦНС и активации СНС, т.к. утилизация глюкозы в ЦНС происходит

инсулиннезависимым путем [46]. Косвенным доказательством участия инсулина в патогенезе АГ при ожирении является то, что при снижении уровня инсулина путем ограничения калорий или остро при введении соматостатина происходит как снижение активности СНС, так и падение АД [7, 47].

Для снижения МТ кроме диетических рекомендаций и увеличения физической активности можно использовать прием лекарственных препаратов:

- орлистат (ингибитор кишечной липазы) — препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах желудочно-кишечного тракта и не обладающий системными эффектами. Являясь специфическим длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, орлистат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (~30%), создавая, тем самым, дефицит энергии, что приводит к снижению МТ;

- сибутрамин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и, в меньшей степени, допамина, в синапсах ЦНС) — препарат для лечения ожирения с двойным механизмом действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой стороны — увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии; однако назначать его нужно с осторожностью, т.к. он может увеличивать ЧСС и повышать АД;

- лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, устойчивый к дипептидилпептидазе-4, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка. Препарат вводят подкожно 1 раз/сут. в дозе 3 мг. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии [47].

Эффективность консервативной терапии при морбидном ожирении составляет всего 5-10%. До 60% пациентов не могут удержать сниженную МТ в течение 5 лет наблюдения. Одной из основных причин этого является несоблюдение пациентами необходимых рекомендаций по питанию и нежелание менять годами и десятилетиями складывавшиеся стереотипы пищевого поведения [48].

Под влиянием длительных, систематических, рациональных тренировочных занятий изменяется функциональное состояние ВНС.

У спортсменов, тренирующих выносливость, в покое отмечается выраженное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС. Это проявляется уменьшением ЧСС, снижением АД, уменьшением частоты дыхания, что обеспечивает экономичность деятельности кардиореспираторной системы в состоянии покоя. Во время тренировки у спортсменов отмечается выраженное преобладание тонуса симпатического отдела ВНС, что способствует их лучшей адаптации.

По данным эпидемиологических исследований регулярные аэробные физические упражнения могут быть эффективны как для предупреждения, так и для терапии АГ, а также для снижения сердечно-сосудистого риска и риска смерти. Именно тренировка выносливости способствует снижению АД в большей степени у больных АГ [49, 50].

Пациентам с АГ следует рекомендовать как минимум 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок (ходьба, бег, езда на велосипеде или плавание) 5-7 дней в нед. Также может быть рекомендовано выполнение силовых упражнений 2-3 раза/нед. [51].

В последнее время все большее внимание привлекают к себе дыхательные практики и их воздействие на ВНС. Если дышать глубоко и размеренно, то нормализуется деятельность нервной системы — последняя начинает работать в оптимальном режиме, благодаря чему функционирование органов и систем организма тоже приходит в баланс.

Различные техники йоги способны значительно сдвигать вегетативный баланс в ту или иную сторону. Многие из них основаны на прямолинейных физиологических рефлексах и аналоги этих техник применяются в клинической медицинской практике (пример — массаж каротидной зоны в неотложной кардиологии воздействует на барорецепторы и, тем самым, стимулирует парасимпатику, приводя к общим тормозящим воздействиям). Часть техник не задействует конкретные рефлекторные дуги, но, тем не менее, тоже опосредованно влияет на тонус ВНС. К примеру, при активации ПНС мышечный тонус снижается; если же сознательно расслабляем скелетную мускулатуру, это будет способствовать преобладанию парасимпатического тонуса: исследования показывают, что йога-нидра (техника расслабления), выполняемая как часть занятий хатха-йогой, либо как изолированная техника, в обоих случаях приводит к изменениям ВСР, свидетельствующим о повышении парасимпатического тонуса [52]. При активации симпатического отдела дыхание учащается; если будем сознательно учащать дыхание — это активирует ВНС в сторону СНС.

Вегетативный тонус меняется в течение каждого дыхательного цикла: на вдохе повышается тонус СНС, на выдохе активируется ПНС; у людей с лабильной ВНС дыхательная ВСР бывает очень заметна. Порой эти дыхательные колебания ЧСС во время разных фаз дыхательного цикла не столь заметны, но у здорового человека их всегда можно выявить с помощью специальных методов. Меняя соотношение вдоха и выдоха, можно влиять на соотношение СНС и ПНС: удлиненный выдох дает возможность проявить себя парасимпатическим влиянием, а резкий, укороченный, форсированный выдох — напротив, будет подавлять парасимпатический тонус и “выдвигать” на передний план симпатику. Дыхание в частотой 6 в мин и пропорцией 1:2 (выдох в два раза длиннее вдоха), применяемое у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, в возрасте 20-50 лет, в течение 3 мес. дважды в день по 5-7 мин, приводило к снижению систолического АД (САД) на 12% и диастолического АД (ДАД) на 7% ($p < 0,001$); данные изменения сопровождались значимыми изменениями кожно-гальванического сопротивления и частоты дыхания [53].

В качестве техник, сдвигающих общий тонус ВНС в сторону парасимпатического преобладания, рассматриваются и медитационные техники. Сравнительное исследование, включавшее 50 человек, практикующих медитационные техники Раджа-йоги в течение 5 лет, и 50 человек, не практикующих медитацию, показало статистически значимый сдвиг вегетативного баланса в сторону ПНС у практикующих медитацию; оценивались такие параметры, как ЧСС, САД и ДАД, а также кожно-гальваническое сопротивление ($p < 0,001$) [54].

Множество исследований показывают, что практика йоги в целом способствует преобладанию парасимпатических влияний. Практика йоги, включающая асаны (позы), пранаяму (техники дыхания) и техники медитации, выполняемая по 1 часу ежедневно в течение мес. под руководством сертифицированного инструктора, повысила ВСР и тонус ПНС у здоровых волонтеров ($p < 0,05$) [55]. Как показывают результаты рандомизированного клинического исследования с участием 208 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, практика йоги в течение 18 мес. по 40 мин в день 5 дней в нед. статистически достоверно снижает САД, ДАД и ЧСС ($p < 0,05$) по сравнению с контролем [56].

Возникает естественное предположение о том, что любые физические нагрузки (а не только йога) могут аналогично влиять на тонус ВНС, повышая уровень активности ПНС. Попытки ответить на этот вопрос предприняты в нескольких исследованиях. Сравнительное исследование с участием 1200 здоровых волонтеров показало, что практика йоги в большей степени способствует активации пара-

симпатического тонуса ВНС по сравнению с занятиями бегом и сидячим образом жизни [57]. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 100 волонтеров, ведущих сидячий образ жизни, сравнивало влияние на ВСР 12-недельной программы йоги и плавания. Исследование продемонстрировало улучшение параметров ВСР в обеих группах, однако отдельные параметры ВСР демонстрируют более явное улучшение в группе йоги по сравнению с группой плавания [58]. Таким образом, есть основания считать, что йога имеет преимущества по сравнению с другими видами физической активности как более эффективный способ повышения парасимпатического тонуса.

Пранаяма или регуляция дыхания рассматривается как важнейший компонент йоги, который влияет на физиологические системы. Полный обзор научной литературы в области йогического дыхания представлен в PubMed; поиск дал в общей сложности 1400 ссылок. В обзор были включены экспериментальные работы, тематические исследования и серии кейсов на английском языке, раскрывающие эффекты йогического дыхания. Большой объем литературы указывает на благотворное влияние йогических дыхательных техник как в физиологических, так и в клинических условиях. Выявлено благоприятное влияние йогического дыхания на нейрокогнитивные, психофизиологические, дыхательные, биохимические и метаболические функции у здоровых людей. Они также были признаны полезными при лечении различных клинических состояний. В целом йогическое дыхание можно считать безопасным, если практиковать его под руководством опытного учителя. Учитывая положительные эффекты йогического дыхания, можно полагать, что необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования со строгими разработками для понимания механизмов, связанных с йогическим дыханием [59].

Вместе с тем, несмотря на множество отдельных исследований, с точки зрения строгой доказательности пока не всё очевидно. Метаанализ, включающий 14 рандомизированных, контролируемых исследований, не смог представить убедительных данных об эффективности йоги в модуляции ВСР у здоровых субъектов. Для получения более убедительных результатов будущие исследования должны будут учесть многочисленные методологические недостатки предыдущих работ [60]. Кроме того, необходимо дифференцировано подходить к выбору разнообразных йогических программ, представленных в различных исследованиях.

В клинической практике расстройства ВНС встречаются очень часто. Как правило, провоцирующим фактором вегетативной дистонии является общее перенапряжение нервной системы, хрониче-

ский психоэмоциональный стресс, нарушения нормального режима труда и отдыха. Функциональным расстройствам вегетатики наиболее подвержены люди с низким порогом возбуждения; истощаемость нервной системы быстро приводит к дисбалансу вегетативных центров головного мозга, и система утрачивает способность к нормальной адаптации. В результате внутренние органы перестают адекватно приспосабливаться к текущей ситуации, что приводит к самым разнообразным недомоганиям. Чаще всего систему кровообращения затрагивают следующие проявления: нарушается нормальная вегетативная регуляция сосудистого тонуса и работы сердца, АД становится чрезмерно низким или приобретает тенденцию к повышению, могут быть приступы сердцебиения или ощущения перебоев в сердце. При этом обследования не выявляют никакой патологии в сердечно-сосудистой системе. Иными словами, данная патология не является органической, т.е. не имеет изменений на уровне тканей и органов. Вегетативные отклонения на начальном этапе относятся к функциональной патологии, которые являются расстройствами процессов регуляции.

Терапия ВНС системы должна, прежде всего, начинаться с нормализации режима труда, отдыха и питания, восстановления ночного сна, нормализации психоэмоциональной обстановки. Нередко бывает достаточно сменить обстановку, уехать в отпуск, чтобы вся симптоматика СВД исчезла. Однако устранившись из социальной жизни удастся не всегда и для долгосрочной нормализации вегетативного тонуса можно добавить в режим дня практику йоги, оказывающей в целом тренирующее действие на ВНС, повышая её эффективность и приспособляемость, увеличивая общий адаптационный резерв организма.

Итак, гиперсимпатикотония играет одну из ключевых ролей в патогенезе АГ. И для нормализации показателей АД необходимо, в т.ч. сбалансировать состояние ВНС, в частности, снизить активность СНС, активация которой запускает каскад патологических изменений в организме и непосредственно в сердечно-сосудистой системе.

Исходя из вышесказанного, можно выделить целый подход к коррекции вегетативной дисфункции, приводящих к улучшению показателей АД. Это и хирургические методы, которые используются крайне редко, когда уже ничего не помогает. Это немедикаментозные методы и лекарственная терапия, о которой речь пойдет во второй части обзора.

Как уже было сказано, немедикаментозные методы воздействия на СНС могут внести большой вклад в улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, нормализовать метаболические процессы, на фоне чего и лекарственная терапия будет

эффективнее. А если успеть вмешаться на начальном этапе гиперсимпатикотонии, возможно немедикаментозных методов воздействия будет достаточно для нормализации показателей АД и состояния орган-систем.

Организм — сложная система и для нормализации его работы необходим многогранный и раз-

носторонний подход, что даст возможность более правильной и естественной коррекции нарушенных функций.

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

Литература/References

1. Kushakovskiy MS. Essential hypertension (hypertension). The causes, mechanisms, clinical features, treatment. Foliant publishing house, 2002. 414 p. 5 publication, significantly expanded and revised. (In Russ.) Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., Издательство Фолиант, 2002. 414 с. 5 изд., существенно доп. и перераб. ISBN:5-93929-045-0.
2. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
3. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
4. Practical guide to children's diseases under the General editorship of V. F. Kokolina VF and Romyantsev AG. Children's vegetology: a practical guide to children's diseases. Med. Praktika publishing house, 2008. XI vol. Chapter 2 p. 22-32. (In Russ.) Практическое руководство по детским болезням под общей ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцев. Детская вегетология: практическое руководство по детским болезням. М.: ИД Мед. практика, 2008. XI т. глава 2 с. 22-32. ISBN:978-5-98803-125-3.
5. Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis. Ed. by A. M. Wein. M.: Medical information Agency, 2000. 752 p. (In Russ.) Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с. ISBN 5-89481-066-3.
6. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):1020-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.138.
7. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64-7. doi:10.1161/01.hyp.31.1.64.
8. Burns J, Sivananthan ML, Ball SG, et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115(15):1999-2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863.
9. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467.
10. Heagerty AM, Withers SB, Izzard AS, Greenstein AS, Aghamohammadzadeh R. Small artery structure and function in hypertension / Mancia G, Grassi G, Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London). 2014;203-10. doi:10.1201/b17072-21.
11. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
12. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens*. 2006;24(5):905-13. doi:10.1097/01.hjh.0000222761.07477.7b.
13. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27(3):341-8. doi:10.1093/cvr/27.3.341.
14. Díez M. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens*. 2007;9(7):546-50. doi:10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x.
15. Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):28. doi:10.1186/1532-429X-14-28.
16. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 2):724-8. doi:10.1161/01.hyp.34.4.724.
17. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197. doi: 10.1152/physrev.1997.77.1.75.
18. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96(10):3423-9. doi:10.1161/01.cir.96.10.3423.
19. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, et al. Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic. *Hypertension*. 2011;57(6):1026-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.
20. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of immune system in hypertension. *Physiol Rev* 2017;97(3):1127-1164. doi:10.1152/physrev.00031.2016.
21. Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MT, et al. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1839-52. doi:10.1111/bph.14481.
22. Page IH, Heuer GJ. A surgical treatment of essential hypertension. *J Clin Invest*. 1935;14(1):22-6. doi:10.1172/JCI100651.
23. Allen EV. Sympathectomy for essential hypertension. *Circulation*. 1952;6(1):131-40. doi:10.1161/01.cir.6.1.131.
24. Simplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Simplicity THN-2 trial): a randomised control trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
25. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4. doi:10.1056/NEJMc0904179.
26. Cowley Jr. AW, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circulation Research*. 1973;32(5):564-76. doi:10.1161/01.res.32.5.564.
27. Bilgutay AM, Lillehei CW. Surgical treatment of hypertension with reference to baropacing. *Am J Cardiol*. 1966;17:663-7. doi:10.1016/0002-9149(66)90404-8.

28. Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: rationale and options. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:277-80. doi:10.1007/s11906-003-0033-x.
29. Sanchez LA, Illig K, Levy M, et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(2):178-84. doi:10.1016/j.avsg.2009.10.003.
30. Lovett EG, Shaefer J, Kaifman CL. Chronic baroreflex activation by the Rheos system: an overview of results from European and North American feasibility studies. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:4626-30. doi:10.1109/IEMBS.2009.5332680.
31. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet.* 2017;390(10113):2655-2661. doi:10.1016/S0140-6736(17)32337-1.
32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
33. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding, and the regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978;298:1295-301. doi:10.1056/NEJM197806082982306.
34. Verwaerde P, Senard JM, Galiener M, et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high-fat fed dogs. *J Hypertension.* 1999;17(8):1135-43. doi:10.1097/00004872-199917080-00013.
35. O'Dea K, Esler M, Leonard P, et al. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects. *Metabolism.* 1982;31(9):896-9. doi:10.1016/0026-0495(82)90178-0.
36. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:129-52. doi:10.1196/annals.1367.010.
37. Landsberg L, Troisi R, Parker D, et al. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol.* 1991;1(4):295-303. doi:10.1016/1047-2797(91)90040-j.
38. Cfmplifield DA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995;269(5223):546-9. doi:10.1126/science.7624778.
39. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes.* 1996;45(11):1455-62. doi:10.2337/diabetes.45.11.1455.
40. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbal and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997;46:2040-3. doi:10.2337/diabetes.46.12.2040.
41. Paolisso G, Manzella D, Montano N, et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol.* 2000;85:1810-4. doi:10.1210/jcem.85.5.6511.
42. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, et al. Sympathetic and cardiac actions of leptin. *Hypertension.* 1997;30:619-23. doi:10.1161/01.hyp.30.3.619.
43. Balasubramanian P, Hall D, Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. *Geroscience.* 2019;41(1):13-24. doi:10.1007/s11357-018-0048-5.
44. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 1992;19(1 Suppl):161-6. doi:10.1161/01.hyp.19.1_suppl.161.
45. Baskin DG, Figlewicz DP, Woods SC, et al. Insulin in the brain. *Ann Rev Physiol.* 1987;49:335-47. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.002003.
46. O'Hare JA, Minaker KL, Meneilly GS, et al. Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. *Metabolism.* 1989;38:322-29. doi:10.1016/0026-0495(89)90118-2.
47. Carretta R, Fabris B, Fischetti F, et al. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic hypertensive patients during somatostatin infusion. *J Hypertens.* 1989;7(6):S196-7. doi:10.1097/00004872-198900076-00094.
48. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism.* 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и соавт. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
49. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473. doi:10.1161/JAHA.112.004473.
50. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* 2012;30(7):1277-88. doi:10.1097/HJH.0b013e3283544669.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
52. Markil N, Whitehurst M, Jacobs PL, Zoeller RF. Yoga Nidra relaxation increases heart rate variability and is unaffected by a prior bout of Hatha yoga. *J Altern Complement Med.* 2012;18(10):953-8. doi:10.1089/acm.2011.0331.
53. Adhana R, Gupta R, Divedii J, Ahmad S. The influence of the 2:1 yogic breathing technique on essential hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2013;57(1):38-44.
54. Bharshankar JR, Mandape AD, Phatak SM, Bharshankar RN. Autonomic Functions In Raja-yoga Meditators. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(4):396-401.
55. Vinay AV, Venkatesh D, Ambarish V. Impact of short-term practice of yoga on heart rate variability. *Int J Yoga.* 2016;9(1):62-6. doi:10.4103/0973-6131.171714.
56. Pal A, Srivastava N, Narain VS, et al. Effect of yogic intervention on the autonomic nervous system in the patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *East Mediterr Health J.* 2013;19(5):452-8.
57. Peter R, Sood S, Ashwani Dhawan. Pectral Parameters of HRV In Yoga Practitioners, Athletes And Sedentary Males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2015;59(4):380-7.
58. Sawane MV, Gupta SS. Resting heart rate variability after yogic training and swimming: A prospective randomized comparative trial. *Int J Yoga.* 2015;8(2):96-102. doi:10.4103/0973-6131.154069.
59. Saoji AA, Raghavendra BR, Manjunath NK. Effects of yogic breath regulation: A narrative review of scientific evidence. *J Ayurveda Integr Med.* 2019;10(1):50-58. doi:10.1016/j.jaim.2017.07.008.
60. Posadzki P, Kuzdzal A, Soo Lee M, Ernst E. Yoga for Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2015;40(3):239-49. doi:10.1007/s10484-015-9291-z.

Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V

Погосова Н. В.¹, [Оганов Р. Г.]², Бойцов С. А.¹, Аушева А. К.¹, Соколова О. Ю.¹, Курсаков А. А.², Осипова И. В.³, Антропова О. Н.³, Поздняков Ю. М.⁴, Салбиева А. О.², Лельчук И. Н.², Гусарова Т. А.², Гомыранова Н. В.¹, Сказин Н. А.⁵, Kotseva K.^{6,7,8}

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия; ³КГБУЗ Краевая клиническая больница. Барнаул, Россия; ⁴ГБУЗ МО “Жуковская ГКБ”. Жуковский, Московская область, Россия; ⁵ГБУЗ ГКБ № 36 им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия; ⁶National Institute for Prevention and Cardiovascular Health. London, UK; ⁷National University of Ireland — Galway. Galway, Ireland; ⁸Imperial College Healthcare NHS Trust. London, UK

Цель. Оценить ключевые показатели вторичной профилактики у больных ишемической болезнью сердца на отдаленном этапе после перенесенного острого инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома (ОКС), чрескожного коронарного вмешательства и/или операции аортокоронарного шунтирования, полученные в исследовании EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) в российских центрах в сравнении с общей популяцией исследования.

Материал и методы. EUROASPIRE V — поперечное исследование с участием 27 стран, включая Россию, где в одном или нескольких регионах идентифицировали такие стационарные учреждения кардиологического профиля, в которые все пациенты с ОКС или показаниями к реваскуляризации миокарда из данной местности имели шансы на госпитализацию. В участвующих центрах идентифицировались последовательно поступающие пациенты, госпитализированные по поводу ОКС или для проведения чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования. Через ≥6 мес. и <2 лет после выписки при визите-интервью у пациентов оценивалось наличие ключевых факторов риска и достижение их целевых уровней, а также адекватность полученных рекомендаций.

Результаты. Всего в России идентифицировано 699 пациентов, 399 посетили визит-интервью (женщины — 27,1%, средний возраст 62,8±8,7 года). В общей популяции исследования идентифицировано 16208 пациентов, проинтервьюировано 8261 (женщины — 25,8%, средний возраст 63,6±9,6 года). На момент интервью курить продолжали 18,5% российских пациентов (16,8% в исследовании в целом), частота избыточной массы тела или ожирения составила 85,4 и 81,7%, абдоминального ожирения — 60,4 и 58,5%, сахарного диабета — 21,9 и 29,3% пациентов, соответственно; у 19,7 и 16,4%

пациентов, соответственно, сахарный диабет был впервые выявлен при глюкозотолерантном тесте в рамках исследования. Целевой уровень гликированного гемоглобина был достигнут у 47,1 и 54,4%, артериального давления у 64,0 и 53,7%, холестерина липопротеинов низкой плотности у 27,6 и 29,0% пациентов, соответственно.

Заключение. Между российской когортой и общей популяцией исследования выявлены заметные различия, при этом по некоторым ключевым показателям вторичной профилактики ситуация была более благоприятной в российской когорте, а по другим — в общей группе. В обеих сравниваемых популяциях сохраняются значительные резервы для дальнейшей оптимизации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, факторы риска, целевые уровни.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/10-2020

Получена рецензия 16/11-2020

Принята к публикации 25/11-2020



Для цитирования: Погосова Н. В., [Оганов Р. Г.], Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А., Осипова И. В., Антропова О. Н., Поздняков Ю. М., Салбиева А. О., Лельчук И. Н., Гусарова Т. А., Гомыранова Н. В., Сказин Н. А., Kotseva K. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739. doi:10.15829/1728-8800-2020-2739

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nanapogosova@gmail.com

[Погосова Н. В.* — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе, ORCID: 0000-0002-4165-804X, [Оганов Р. Г.] — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., ORCID: 0000-0001-8087-4231, Бойцов С. А. — профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Аушева А. К. — к.м.н., в.н.с. лаборатории профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0001-9794-7484, Соколова О. Ю. — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9756-8684, Курсаков А. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9913-2059, Осипова И. В. — д.м.н., профессор; главный специалист по профилактической медицине Алтайского края, ORCID: 0000-0002-6845-6173, Антропова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Поздняков Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кардиологическим отделением, руководитель Московского областного кардиологического центра, ORCID: 0000-0002-0879-0946, Салбиева А. О. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-3716-9788, Лельчук И. Н. — врач-терапевт Федерального центра здоровья, ORCID: 0000-0002-0122-5952, Гусарова Т. А. — врач-терапевт Федерального центра здоровья, ORCID: 0000-0003-1570-0520, Гомыранова Н. В. — д.н.н., зав. отделением клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4500-0904, Сказин Н. А. — врач-кардиолог отделения кардиоренимации, ORCID: 0000-0001-8918-9417, Kotseva K. — MD, PhD, FESC Senior Clinical Research Fellow, ORCID: 0000-0003-0469-9413].

Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey

Pogosova N. V.¹, Oganov R. G.², Boytsov S. A.¹, Ausheva A. K.¹, Sokolova O. Yu.¹, Kursakov A. A.², Osipova I. V.³, Antropova O. N.³, Pozdnyakov Yu. M.⁴, Salbieva A. O.², Lelchuk I. N.², Gusarova T. A.², Gomyranova N. V.¹, Skazin N. A.⁵, Kotseva K.^{6,7,8}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; ³Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia; ⁴Zhukovsky City Clinical Hospital, Zhukovsky, Moscow region, Russia; ⁵F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital № 36, Moscow, Russia; ⁶National Institute for Prevention and Cardiovascular Health, London, UK; ⁷National University of Ireland — Galway, Galway, Ireland; ⁸Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

Aim. To assess the secondary prevention in Russian patients with coronary artery disease in the long-term period after acute myocardial infarction, acute coronary syndrome (ACS), percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass grafting, obtained in the European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE V) survey in comparison with the general population of the study.

Material and methods. EUROASPIRE V is a cross-sectional study with 27 countries, including Russia, which involved patients with ACS or indications for myocardial revascularization. At participating centers, patients admitted to hospital due to ACS or for percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting were identified. After 6 months and <2 years after discharge, patients were examined.

Results. In total, 699 patients were identified in Russia, 399 of which visit an interview (women, 27,1%; mean age, 62,8±8,7 years). In the general population of the study, 16,208 patients were identified, 8,261 of which were interviewed (women, 25,8%; mean age, 63,6±9,6 years). At the time of the interview, 18,5% of Russian patients continued to smoke (16,8% in the general study population), the prevalence of overweight or obesity — 85,4 and 81,7%, abdominal obesity — 60,4 and 58,5%, diabetes — 21,9 and 29,3% of patients, respectively. In 19,7 and 16,4% of patients, respectively, diabetes was first diagnosed with a glucose tolerance test in the study. The target glycated hemoglobin was achieved in 47,1 and 54,4%, blood pressure — in 64,0 and 53,7%, low-density lipoprotein cholesterol — in 27,6 and 29,0% of patients, respectively.

Conclusion. There were significant differences between the Russian cohort and the general study population. Some key secondary prevention parameters were more favorable in the Russian cohort, and some parameters — in the general group. In both compared populations, significant reserves are retained for further optimization.

Key words: coronary artery disease, secondary prevention, risk factors, target levels.

Relationships and Activities: none.

Pogosova N. V.* ORCID: 0000-0002-4165-804X, Oganov R. G. ORCID: 0000-0001-8087-4231, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Ausheva A. K. ORCID: 0000-0001-9794-7484, Sokolova O. Yu. ORCID: 0000-0002-9756-8684, Kursakov A. A. ORCID: 0000-0002-9913-2059, Osipova I. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173, Antropova O. N. ORCID: 0000-0002-6233-7202, Pozdnyakov Yu. M. ORCID: 0000-0002-0879-0946, Salbieva A. O. ORCID: 0000-0002-3716-9788, Lelchuk I. N. ORCID: 0000-0002-0122-5952, Gusarova T. A. ORCID: 0000-0003-1570-0520, Gomyranova N. V. ORCID: 0000-0003-4500-0904, Skazin N. A. ORCID: 0000-0001-8918-9417, Kotseva K. ORCID: 0000-0003-0469-9413.

*Corresponding author: nanapogosova@gmail.com

Received: 29/10-2020

Revision Received: 16/11-2020

Accepted: 25/11-2020

For citation: Pogosova N. V., Oganov R. G., Boytsov S. A., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Kursakov A. A., Osipova I. V., Antropova O. N., Pozdnyakov Yu. M., Salbieva A. O., Lelchuk I. N., Gusarova T. A., Gomyranova N. V., Skazin N. A., Kotseva K. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2739. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2739

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НЗТ — никотинзаместительная терапия, ОГТТ — оральная глюкозотолерантная тест, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), EUROASPIRE — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

За последние годы во многих регионах мира достигнуты несомненные успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и, в частности, с ишемической болезнью сердца (ИБС), вносящей наибольший вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности, однако даже в странах с наиболее благоприятной ситуацией по ССЗ эту проблему нельзя считать полностью решенной [1-3]. Критически важное значение для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС имеет контроль кардиоваскулярных факторов риска (ФР), являющихся ключевыми показателями эффективности вторичной профилактики забо-

левания. Оценка адекватности мер по коррекции ФР ССЗ в рамках вторичной профилактики ИБС проводится на самых разных уровнях — от отдельных учреждений до регионального, национального и международного масштабов. Международные программы подобного рода представляют особый интерес, поскольку дают возможность проведения глобальной оценки вторичной профилактики ИБС, сравнительной оценки по регионам и странам, а также позволяют определить приоритетные мишени для оптимизации усилий.

Одной из наиболее известных международных программ является общеевропейская мониторинговая программа EUROASPIRE (European Action

on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), которая с 1994г проводится Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) раз в несколько лет для оценки эффективности внедрения текущих Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клиническую практику. В настоящее время проведено пять исследований EUROASPIRE: в 1995-1996гг EUROASPIRE I с участием 9 европейских стран и 3569 пациентов с ИБС [4], в 2000-2001гг EUROASPIRE II с участием 15 европейских стран и 5556 пациентов с ИБС [5], в 2006-2007гг EUROASPIRE III с участием 22 европейских стран и 13593 пациента с ИБС [6], в 2013г EUROASPIRE IV с участием 24 европейских стран и 13586 пациентов с ИБС [7] и, наконец, в 2016-2017гг EUROASPIRE V [8] с участием 27 стран Европы и 16208 пациентов с ИБС.

Российские центры принимали участие в госпитальной ветви последних трех исследований (EUROASPIRE III, IV и V), что обеспечило возможность проведения не только сравнительного анализа с европейской популяцией в целом и по отдельным странам, но и анализа динамики ситуации за истекший период в российских когортах. Исследования EUROASPIRE V представляют собой особый интерес относительно более ранних исследований в связи с его более широкой географией (наряду с центрами из Москвы и Московской области в нем впервые участвовали центры из Западной Сибири) и с тем, что на момент его проведения в России уже в полной мере были реализованы современные подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ИБС [9, 10].

Настоящая статья посвящена оценке ключевых показателей вторичной профилактики у больных ИБС на отдаленном этапе после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), полученных в исследовании EUROASPIRE V в российских центрах, в сравнении с общей популяцией исследования.

Материал и методы

По дизайну EUROASPIRE V [8] представляет собой поперечное исследование, в котором принимали участие 27 стран Европы: Бельгия, Босния и Герцеговина, Болгария, Хорватия, Чехия, Египет, Финляндия, Германия, Греция, Ирландия, Италия, Казахстан, Киргизия, Латвия, Литва, Нидерланды, Польша, Португалия, Румыния, Российская Федерация, Сербия, Словения, Испания, Швеция, Индия, Украина, Великобритания. В каждой из стран выбирали одну или несколько географических областей, в которых идентифицировали стационарные учреждения кардиологического профиля, среди которых выбирали один или несколько центров таким

образом, чтобы все пациенты с острыми формами ИБС или показаниями к реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ или АКШ из данной географической области имели шансы на госпитализацию в данное учреждение. В участвующих центрах на основании выписных эпикризов (или регистров) идентифицировались все без исключения последовательно поступавшие пациенты (в возрасте 18-80 лет), госпитализированные по поводу ОИМ с подъемом/без подъема сегмента ST или ОКС без формирования инфаркта миокарда (без повышения уровня тропонинов крови), или с целью планового/экстренного ЧКВ или плановой/экстренной операции АКШ. Период от момента идентификации пациента до визита-интервью составлял ≥ 6 мес. и < 2 лет. Каждой из стран-участниц рекомендовалось включить в исследование не менее 400 пациентов, пришедших в центры для включения в исследование. Критериями исключения служили тяжелые острые состояния, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость, отказ пациента от участия в исследовании. Все идентифицированные по медицинским документам пациенты с ИБС приглашались на визит-интервью с целью оценки отдаленных результатов лечения, клинического, психологического статуса и показателей качества жизни, наличия и достижения целевых уровней ФР, а также оценки адекватности предоставленных пациентам немедикаментозных и медикаментозных рекомендаций. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе медицинской документации (данных электронных регистров или историй болезни) учитывались социально-демографические характеристики пациентов; данные анамнеза; наличие информации по ФР (курение, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гипергликемия); назначенная при госпитализации и выписке терапия (с названиями препаратов и их суточными дозами), а также записи о предоставленных пациентам немедикаментозных рекомендациях по изменению образа жизни.

Во время визита-интервью с помощью структурированной индивидуальной регистрационной карты и валидированных опросников проводился детальный опрос пациентов по основным аспектам образа жизни (курение, питание, физическая активность, психосоциальные факторы), приему препаратов и выполнению немедикаментозных рекомендаций.

Регистрировались антропометрические данные: рост и масса тела (оценивались с помощью SECA 701/220 в легкой одежде и без обуви), окружность талии (ОТ) — на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии в положении пациента стоя. Избыточную массу тела определяли при значении индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 и < 30 кг/м²; ожирение — ≥ 30 кг/м²; абдоминальную избыточную массу тела — при значении ОТ ≥ 80 и < 88 см у женщин и ≥ 94 и < 102 см у мужчин; центральное ожирение — ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин.

Артериальное давление (АД) измерялось дважды после 5-минутного отдыха на правом плече с 5-минутным интервалом в положении больного сидя с использованием автоматического цифрового сфигмоманометра

Таблица 1

Доля историй болезни пациентов с ИБС, в которых при поступлении в стационар была зафиксирована информация о ФР ССЗ, в российских центрах и в общей популяции исследования

	Пациенты, идентифицированные в российских центрах	Общая популяция исследования EUROASPIRE V
Наличие СД в анамнезе, %	98	85,8
Статус курения, %	88,2	81,4
Масса тела, %	68,7	64,9
ОТ, %	26,3	13,9
Систолическое АД, %	83,7	85,8
Общий ХС, %	80,7	68,7
ХС ЛНП, %	51,6	58,2
Глюкоза крови, %	83,5	75,1
HbA _{1c} , %	2,8	17,8
Результаты ОГТТ, %	3,3	1,6

(Omron M6). Объективную оценку курения проводили по концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе с помощью прибора Smokerlyser (Bedfont Scientific, модель Micro+).

Уровень физической активности оценивали с помощью вопроса: “Выполняете ли Вы регулярные физические нагрузки продолжительностью не <30 мин в среднем 5 раз в неделю?” и вопроса о проведении каких-либо физических тренировок.

Все перечисленные данные вносились в единую для всех стран бумажную регистрационную карту пациента, а также в электронную карту пациента в поддерживаемой ESC базе данных Программы Европейских обсервационных исследований (EURObservational Research Program).

Во время визита-интервью проводился забор венозной крови натощак для определения уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (с расчетом по формуле Фридвальда), а также уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Всем пациентам без сахарного диабета (СД) и с уровнем гликемии натощак <11,1 ммоль/л проводился пероральный тест на толерантность к глюкозе с 75 г безводной глюкозы в 200 мл воды после не менее чем 10-часового голодания. Концентрация глюкозы в крови определялась на локальном уровне с использованием портативного устройства (Glucose 201RT, HemoCue®, Ängelholm, Швеция). Кровь для определения уровня ХС общего и ХС, входящего в состав ЛНП и ЛВП, забирали в пробирку, содержащую активатор сгустка, для определения уровня HbA_{1c} — ЭДТА (Venosafe). Кровь центрифугировали (2000 об./мин) при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего плазму помещали в кодированные пробирки, замораживали в холодильной камере при температуре -70° С и отправляли из всех стран-участниц исследования в центральную лабораторию (Laboratory in the National Institute for Health and Welfare, Хельсинки, Финляндия), где проводились измерения надлежащих показателей на биохимическом анализаторе (Architect c8000; Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA).

Статистический анализ данных настоящего исследования проводился на кафедре общественного здравоохранения Гентского Университета (Бельгия) с помощью версии 9.4 пакета прикладных статистических программ

SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

В России в исследовании EUROASPIRE V участвовали 4 центра — ФГБУ “НМИЦ профилактической медицины” Минздрава России (Москва), ГБУЗ ГКБ № 36 ДЗМ (Москва), Московский областной кардиологический центр (Жуковский) и Краевая клиническая больница (Барнаул). Российская часть исследования EUROASPIRE V проведена под эгидой Национального медицинского общества профилактической кардиологии. На проведение российской части исследования EUROASPIRE V было получено разрешение Независимого этического комитета ФГБУ “НМИЦ профилактической медицины” Минздрава России. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Всего в российских центрах было идентифицировано и включено в исследование 699 пациентов с ИБС, средний возраст которых на момент госпитализации составил 61,7±8,7 года, доля женщин 27,1% (в целом в Европе 16208 пациентов; средний возраст 62,4±9,6 года; женщин 25,8%). При этом 9,8% включенных в России пациентов на момент госпитализации были <50 лет, 30,6% — в возрасте 50–59 лет, 43,6% — 60–69 лет и 16% — ≥70 лет.

Согласно действующим рекомендациями ESC по кардиоваскулярной профилактике [11], у госпитализированных пациентов с ИБС, перенесших острые состояния или вмешательства по реваскуляризации миокарда, критически важно начинать адекватные мероприятия по вторичной профилактике заболевания еще до выписки из стационара, поскольку на амбулаторном этапе интенсивность вмешательств со временем, как правило, снижается и достижения целевых уровней ключевых ФР так и не происходит. С этой точки зрения важным индикатором является регистрация данных об основных ФР ССЗ в историях болезни пациентов с ИБС (таблица 1).

У российских пациентов и в общей популяции исследования отмечается значительная гетерогенность в регистрации информации об отдельных ФР ССЗ. В подавляющем большинстве случаев при поступлении пациентов в истории болезни была отмечена информация об уровне систолического АД, наличии СД и статусе курения, тогда как уровень ХС ЛНП был зафиксирован лишь ~ в половине случаев, а значения ОТ и ключевые характеристики углеводного обмена — у меньшинства пациентов. В целом, частота регистрации ФР в историях болезни российских пациентов была или сопоставима с таковой в общей популяции исследования, или несколько превышала ее. В частности, у российских пациентов масса тела была указана в 68,7% случаев, значение ОТ — в 26,3%, наличие СД — в 98%, статус курения — в 88,2%, уровень систолического АД — в 83,7%. В общей выборке соответствующие цифры составили 64,9, 13,9, 85,8, 81,4 и 85,8%. В российских центрах информация об уровне ХС ЛНП фиксировалась у каждого второго пациента (51,6%), об уровне общего ХС — в 80,7%, тогда как в общей популяции исследования несколько чаще фиксировали информацию о ХС ЛНП (58,2%) и реже об уровне общего ХС (68,7%). Результаты по глюкозе плазмы крови и оральному глюкозотолерантному тесту (ОГТТ) были более полно отражены у российских пациентов (таблица 1). Исключение составил только HbA_{1c} , который в российской медицинской документации фигурировал значительно реже (в 2,8 vs 17,8% в общей популяции), что, видимо, связано с доступностью этого анализа.

Аналогичная картина отмечалась и при анализе выписных эпикризов пациентов: в российских центрах чаще указывалась информация о ФР, чем в исследовании EUROASPIRE V в целом, хотя резервы для дальнейшего улучшения имелись и в российской когорте. В выписных эпикризах российских пациентов статус курения был зафиксирован в 89,0%, наличие избыточной массы тела или ожирения — в 88,7%, наличие АГ — в 98,7%, состояние липидного обмена отражалось в 96,5% случаев, состояние углеводного обмена — в 99,5%, состояние функции почек — в 97,0%. В общей популяции исследования в 78,3, 71,5, 89,6, 80,5, 76,7 и 84,5% эпикризов, соответственно.

Визит-интервью в российской когорте состоялся в среднем через 0,92 (0,67-1,45) года после исходной госпитализации по поводу ОИМ, ОКС, ЧКВ или АКШ, в общей популяции исследования — через 1,12 (0,82-1,56) года. Его прошли 399 российских пациентов, а всего в исследовании — 8261 человек. За вычетом умерших пациентов и тех, кто не мог посетить визит-интервью по другим объективным причинам (значительное ухудшение состояния здоровья или переезд), отклик соста-

вил 67,4% пациентов в российской когорте и 56,3% в исследовании в целом. Среди российских участников было 27,1% женщин (25,8% в общей выборке). Средний возраст российских пациентов, прошедших на визит-интервью, составил $62,8 \pm 8,7$ года (7,3% <50 лет, 29,8% — 50-59 лет, 42,4% — 60-69 лет, 20,6% ≥ 70 лет), в общей популяции — $63,6 \pm 9,6$ года (18,4, 20,8, 26,0 и 32,4% в возрастных группах <50 лет, 50-59 лет, 60-69 лет и ≥ 70 лет, соответственно). У подавляющего большинства российских участников (92,2%) в анамнезе были те или иные вмешательства по реваскуляризации миокарда, главным образом, методом ЧКВ (89,2%), а АКШ ранее перенесли 9,8% пациентов. В общей популяции исследования частота перенесенной ранее реваскуляризации миокарда составила 88,9%, при этом доля пациентов с АКШ в анамнезе была заметно выше, чем в российской когорте (18,6%), а 80,2% были выполнены ЧКВ. Доля пациентов с вовлечением других сосудистых бассейнов была небольшой как в российских центрах, так и в исследовании в целом: инсульты в анамнезе отмечались у 3,3 и 4,1%, а госпитализации по поводу атеросклероза периферических артерий — у 2,3 и 2,7% пациентов, соответственно. Редкими также были и госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью (3,5 и 6,3% пациентов, соответственно).

Как и в более ранних исследованиях EUROASPIRE [12, 13], образовательный уровень российской когорты был в целом выше, чем в общей популяции исследования: высшее образование имели 40,8% наших пациентов, среднее специальное — 38,5%, среднее образование — 20,8% (во всех странах EUROASPIRE V — 27,2, 15,7 и 42,1%, соответственно).

Наблюдение за российскими пациентами после индексного клинического события чаще всего осуществляли кардиологи (88,7 vs 77,9% в общей популяции исследования). 41,4% российских пациентов наблюдались также у терапевта или врача общей практики (64,8% в исследовании в целом). Несмотря на значительный охват специализированной помощью, на отдаленном этапе было обнаружено значительное поле для совершенствования мероприятий по контролю целевых уровней ФР ССЗ.

В частности, в рассматриваемой выборке с очень высоким сердечно-сосудистым риском о курении на отдаленном этапе после перенесенных ОИМ, ОКС и/или вмешательств по реваскуляризации миокарда, сообщили 18,5% российских пациентов, во всех странах EUROASPIRE V доля курящих пациентов была немного ниже (16,8%). При этом, как и в предыдущем исследовании EUROASPIRE IV [12], наш показатель частоты курения складывался из более высокой частоты курения у мужчин (23,7%) и более низкой у женщин (4,6%). Объек-

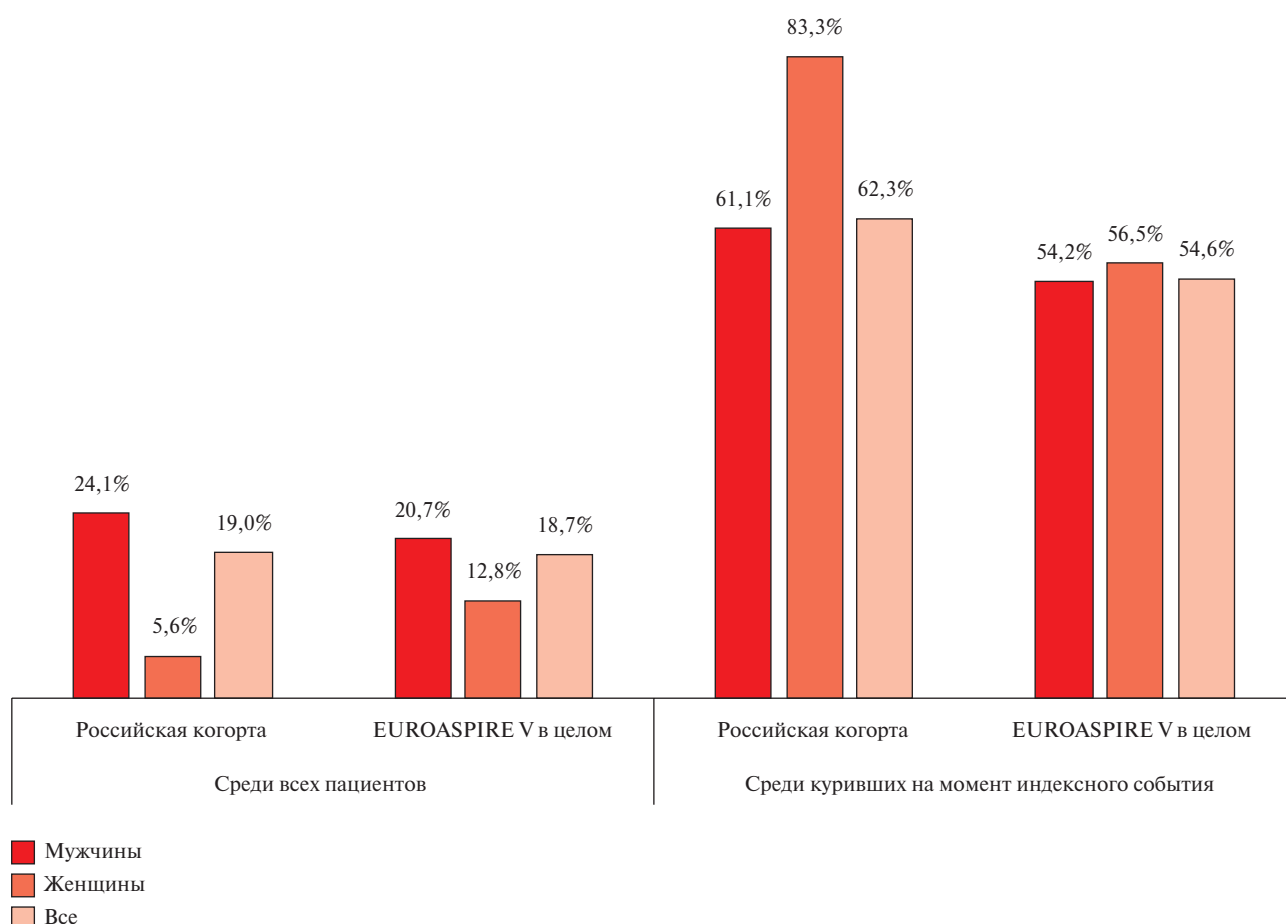


Рис. 1 Доля курящих пациентов на визите-интервью в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V среди всех участников и среди куривших в течение непосредственно предшествовавшего индексному событию месяца.

Примечание: пациенты классифицировались как курящие на основании опроса и/или обнаружения уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе >10 ppm (частиц на млн).

тивизация факта курения с помощью измерения уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе (>10 ppm), проводившаяся в этом исследовании, не выявила значительного изменения доли курящих пациентов (рисунок 1).

Хотя отказ от курения относится к числу наиболее эффективных мероприятий вторичной профилактики [14, 15], вероятность отказа от курения у пациентов, куривших в течение месяца перед исходной госпитализацией, была невелика: в российской когорте на момент интервью продолжали курить порядка двух третей исходно куривших пациентов, в общей популяции исследования — немного больше половины. Частота успешного отказа от курения была особенно низкой у российских женщин (всего 16,7%), однако этот результат следует рассматривать с осторожностью в связи с малым числом наблюдений. Следует отметить, что на момент интервью около половины (54,1% всего, 53,6% мужчин и 60% женщин) продолжающих курить российских пациентов отметили желание отказаться от курения в ближайшие полгода. В общей популяции исследования доля мотивированных в от-

ношении отказа от курения пациентов была даже несколько меньше — 46,6% (47,2% мужчин и 43,8% женщин).

В дополнение к успешно отказавшимся от курения пациентам (33,7%), среди тех российских пациентов, которые курили на момент индексной госпитализации, 61,7% сообщили, что им удалось сократить количество выкуриваемых сигарет (в общей популяции исследования 49,0 и 37,6%, соответственно). Это происходило, несмотря на крайне низкую частоту оказания какой-либо медицинской помощи по отказу от курения: среди российских пациентов лишь 3,1% участвовали в специализированных программах, а фармакологическая поддержка ограничивалась только никотинзаместительной терапией (НЗТ) у 4,1% пациентов. Варениклин или недоступный в России бупропион не принимал никто. В общей выборке исследования эти показатели были несколько выше, хотя охват медицинской помощью по отказу от курения был явно недостаточным: в специализированных клиниках или программах наблюдались 5,2%, НЗТ получали 7,1%, бупропион — 1,4%, варениклин —

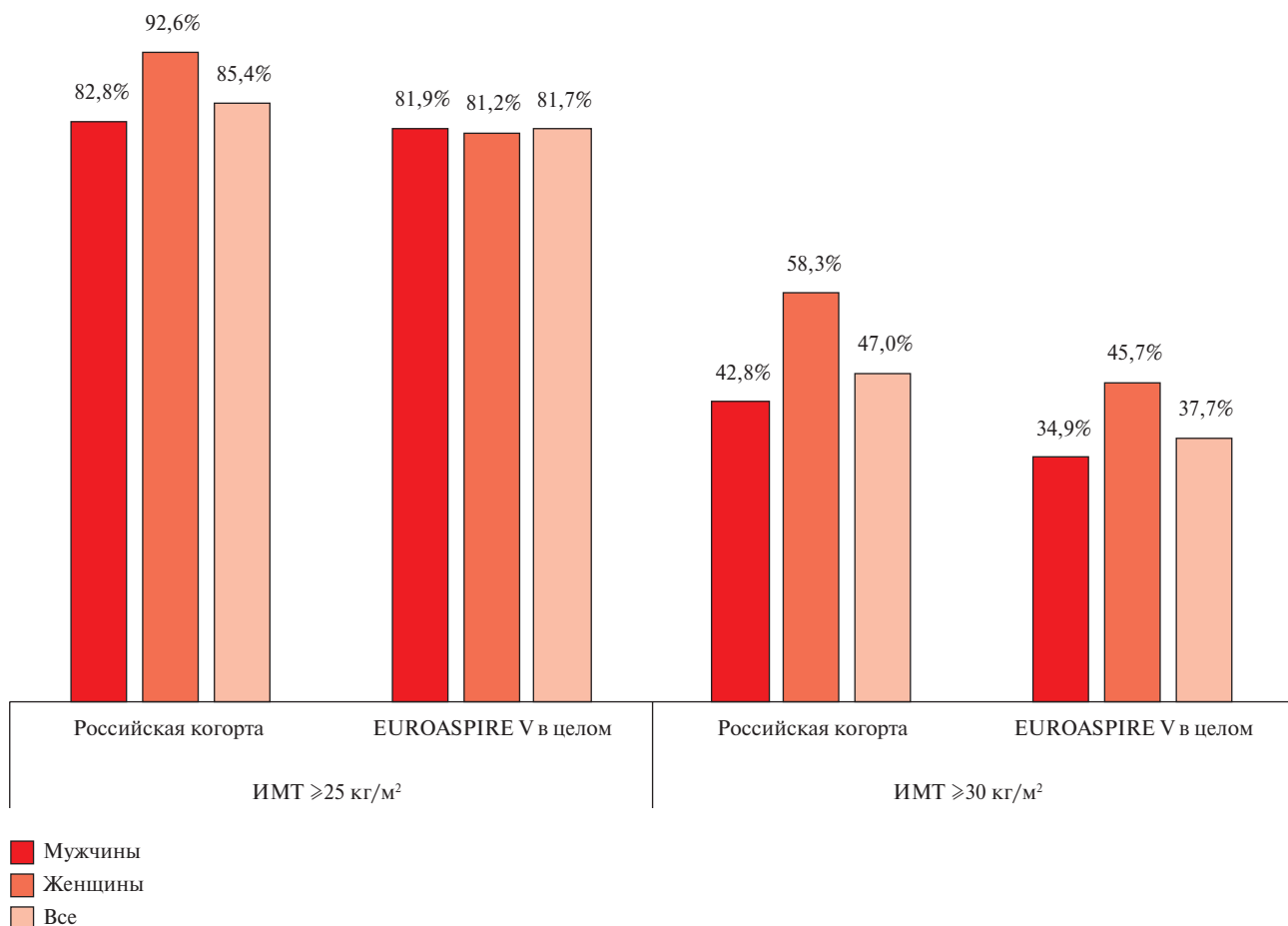


Рис. 2 Доля пациентов с любой степенью превышения нормальной массы тела и ожирением (по данным ИМТ) на визите-интервью в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V.

2,4% пациентов. Фармакотерапия никотиновой зависимости имела довольно выраженные региональные различия и в некоторых странах соответствующие препараты назначались значительно чаще, чем в среднем по Европе. Например, в Швеции НЗТ получали 35,4% куривших пациентов с ИБС, варениклин — 10,4%, бупропион — 6,2% пациентов, а в Ирландии НЗТ была назначена 37,5% курящих, варениклин — 3,4%, а бупропион не использовался совсем. Наконец, следует отметить, что в участвовавших в исследовании EUROASPIRE V центрах врачи стационаров вообще не были вовлечены в помощь по отказу от курения. Так, в общей популяции исследования варениклин или бупропион при выписке не были рекомендованы ни одному из пациентов, и лишь в 0,5% выписных эпикризов в рекомендациях фигурировала НЗТ.

Избыточная масса тела и ожирение — это еще один ФР, значимость которого в последние годы акцентируется во всем мире [16]. В исследовании EUROASPIRE V оценивалось как соответствие ИМТ надлежащим значениям, так и степень развития висцеральной жировой ткани по данным ОТ. Среднее значение ИМТ в российской когорте составило $29,9 \pm 4,9$ кг/м² ($29,4 \pm 4,8$ кг/м² у мужчин

и $31,3 \pm 4,8$ кг/м² у женщин), в общей популяции исследования — $29,2 \pm 5,0$ кг/м² ($28,9 \pm 4,6$ кг/м² у мужчин и $30,0 \pm 5,8$ кг/м² у женщин).

Установлена крайне высокая частота избыточной массы тела и ожирения среди российских пациентов с ИБС. Надлежащую массу тела имели только 14,6% наших коронарных пациентов, в Европе в целом таких больных было несколько больше (18,3%). При этом, если доля мужчин с избыточной массой тела или ожирением среди российских пациентов была сопоставима с аналогичным показателем в общей популяции исследования, то у российских женщин ситуация была отчетливо хуже, чем в исследовании в целом (рисунок 2). Между отдельными странами EUROASPIRE V отмечалась существенная вариабельность этого показателя, однако даже в странах с наиболее благополучной картиной надлежащую массу тела имела всего лишь приблизительно четверть пациентов. В отношении частоты ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), ситуация среди наших пациентов оказалась наименее благоприятной среди всех стран-участниц EUROASPIRE V: в российской когорте оказалось наибольшее число коронарных пациентов с ожирением — 47,0%.

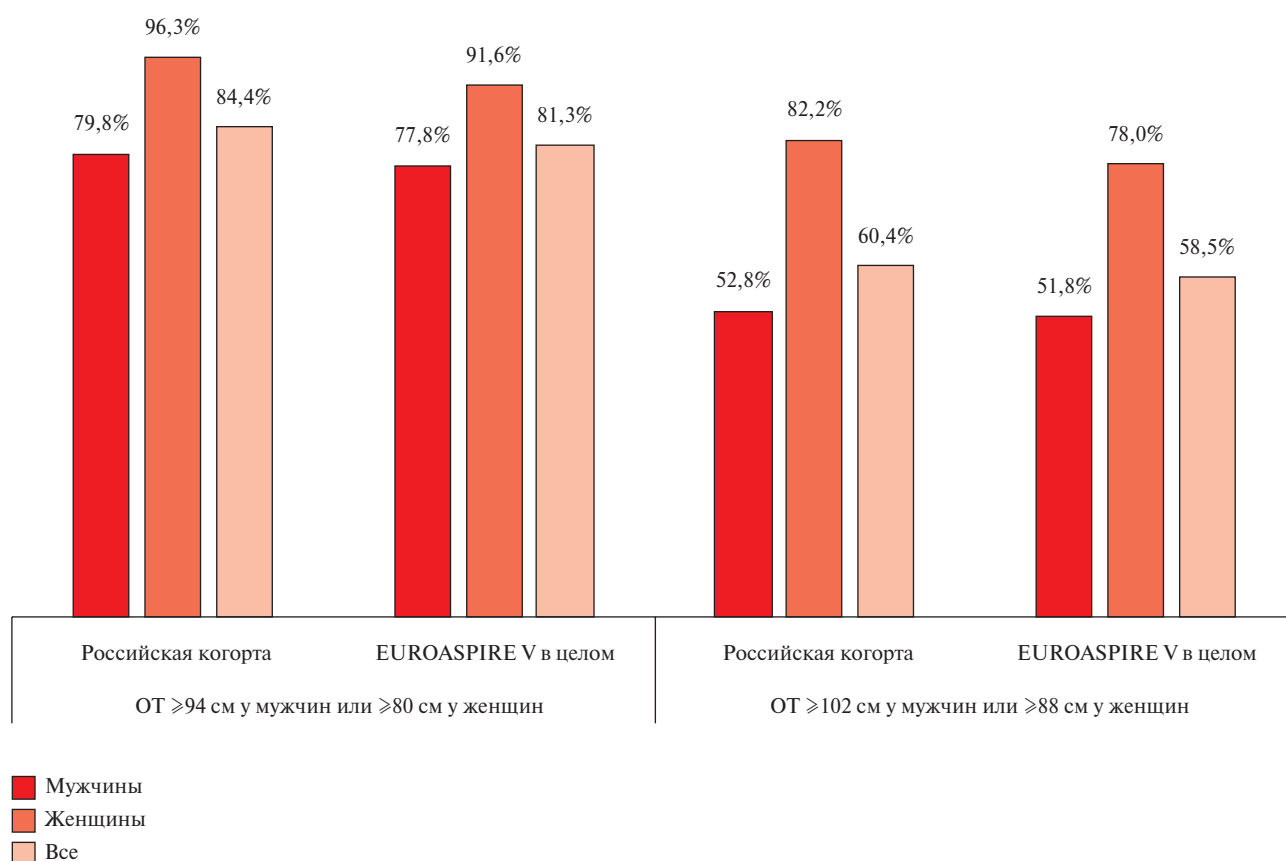


Рис. 3 Доля пациентов с любой степенью превышения нормальных значений ОТ и с абдоминальным ожирением на визите-интервью в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V.

С учетом многочисленных доказательств того, что абдоминальное ожирение обладает более высокой прогностической значимостью, чем ожирение по критерию ИМТ [17], важны также результаты анализа показателей ОТ. Эти показатели в российской когорте практически не отличались от общей популяции исследования — $103,1 \pm 12,1$ см у мужчин и $97,7 \pm 12,1$ см у женщин vs $102,6 \pm 12,8$ и $98,2 \pm 14,2$ см, соответственно. Превышение нормальных значений ОТ (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) зафиксировано у 84,4% наших пациентов, что несколько больше, чем в общей популяции исследования (81,3%). Доли пациентов с центральным ожирением (ОТ ≥ 102 см у мужчин или ≥ 88 см у женщин) в российской когорте и в общей популяции исследования практически не различались (60,4 и 58,5%, соответственно). Необходимо также отметить, что и в России, и в других европейских странах абдоминальное ожирение было более характерно для женщин (рисунок 3).

Подавляющее большинство российских пациентов с ожирением (88,2%) были проинформированы медицинскими работниками о наличии данной проблемы (среднеевропейский показатель — 75,0%). Более того, в России 44,4% пациентов с ИБС и ожирением в течение предшествующего визиту-интервью месяца предпринимали те

или иные активные действия, направленные на снижение массы тела (доля таких участников в общей популяции исследования была примерно такой же — 48,1%). Кроме того, российские пациенты были очень мотивированы в отношении таких попыток в будущем: действия по снижению массы тела в ближайшие полгода серьезно планировали 73,3% пациентов — почти в 1,5 раза больше, чем в среднем по Европе (55,2%). Следует также отметить, что большинство пациентов с ИБС, по их словам, получили достаточно подробные рекомендации в этой области. Так, 82,8% российских пациентов получили рекомендации по питанию, 86,1% — по регулярной физической активности (в общей популяции EUROASPIRE V — 51,7 и 55,0%). Более того, ~ две трети пациентов из российских центров (и ~40% участников исследования в целом) считали, что следуют этим советам. Предоставленные пациентам рекомендации по питанию были достаточно подробными: 93,7% российских участников вспомнили о полученном от медицинских работников совете сократить потребление жиров, 87,6% — изменить тип потребляемых жиров, 87,5% — уменьшить суточный калораж питания, 92,1% — увеличить потребление овощей и фруктов, 90,8% — есть больше рыбы, 85,0% — ограничить потребление сахара; соответствующие показатели

в общей группе были несколько ниже — 77,3, 68,3, 64,5, 73,2, 66,5 и 67,0%. Медикаментозная терапия ожирения рекомендовалась очень редко — со слов участников, в 3,8 и 8,0% случаев, соответственно. Таким образом, и в России, и в остальных странах EUROASPIRE V имеет место сочетание высокой частоты нарушений жирового обмена с очевидно низкой эффективностью рутинного подхода к консультированию этих пациентов по вопросам здорового питания и контроля массы тела, несмотря на достаточно высокую мотивацию участников. В основе этого может лежать, с одной стороны, низкая доступность диетологического консультирования, а с другой, объективные трудности коррекции массы тела при ожирении [18, 19].

Общепризнанно значимым ФР ССЗ, к тому же, во многих случаях связанным с избыточной массой тела и ожирением, является СД [20]. У каждого пятого больного ИБС, пришедшего на визит-интервью в российские центры, имелся ранее диагностированный СД (21,9%, в т.ч. 18,3% мужчин и 31,5% женщин). Это несколько меньше, чем в Европе в целом, где исходно СД имели 29,3% пациентов (28,0% мужчин и 33,1% женщин). У 14,9% наших пациентов с ранее диагностированным СД отмечалась диабетическая ретинопатия, у 11,5% — нефропатия, 23,0% — нейропатия, в общей популяции исследования частота ретинопатии была несколько выше (16,2%), тогда как частота нефропатии и нейропатии была заметно ниже (8,3 и 16,6%, соответственно).

В российской когорте мероприятия по контролю СД были представлены диетой и/или другими мерами по коррекции образа жизни у 47,1% участников, 72,4% принимали пероральные сахароснижающие средства, а 14,9% получали инсулин. В общей популяции исследования было в 2 раза больше пациентов на инсулине (31,7%), диеты и других немедикаментозных мероприятий придерживались 56,7%, а пероральные сахароснижающие препараты получали 73,7% пациентов. О регулярном самоконтроле уровня сахара в крови сообщили 87,4% российских пациентов с ИБС и диагностированным СД, причем среди женщин таких ответов было подавляющее большинство — 97,1 vs 81,1% у мужчин. В исследовании в целом самоконтроль гликемии осуществляли 71,8% пациентов с СД без существенных гендерных различий.

Тем не менее, несмотря на регулярно практикуемый со слов пациентов самоконтроль, показатели контроля СД в российской когорте были несколько хуже, чем в среднем по странам EUROASPIRE V, что могло объясняться как более низкой эффективностью лечения, так и выбором разных целевых уровней HbA_{1c} . В частности, средние показатели уровня гликемии натощак при СД в российской когорте составили $9,07 \pm 3,28$ ммоль/л

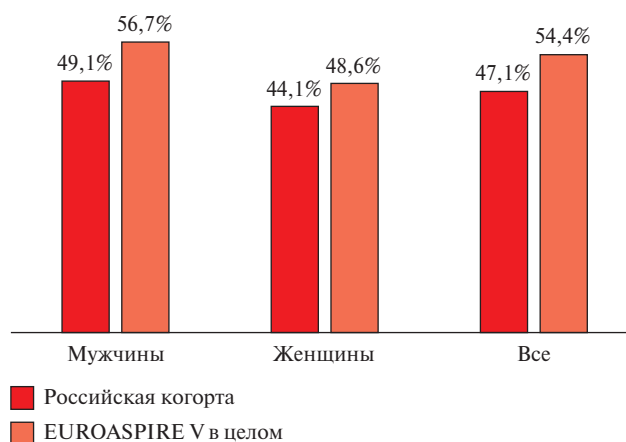


Рис. 4 Доля пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7\%$ на визите-интервью среди лиц с ранее диагностированным СД в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V.

($8,75 \pm 3,10$ ммоль/л у мужчин и $9,56 \pm 3,54$ ммоль/л у женщин), а в общей популяции исследования — $8,71 \pm 3,01$ ммоль/л ($8,58 \pm 2,87$ ммоль/л у мужчин и $9,03 \pm 3,30$ ммоль/л у женщин). Средний уровень HbA_{1c} у российских пациентов с СД равнялся $7,50 \pm 1,79\%$ ($7,34 \pm 1,61\%$ у мужчин и $7,76 \pm 2,04\%$ у женщин), в Европе в целом $7,24 \pm 1,68\%$ ($7,12 \pm 1,59\%$ у мужчин и $7,53 \pm 1,88\%$ у женщин). Доля пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в российских центрах (рисунок 4), была несколько ниже, чем в общей популяции исследования, и у мужчин, и у женщин.

С учетом высокой частоты выявления недиагностированного СД, особенно, в старших возрастных группах [21], одной из ключевых особенностей исследования EUROASPIRE V являлся скрининг участников на предмет выявления нарушений углеводного обмена с помощью ОГТТ, проводившегося у пациентов без СД в анамнезе и с уровнем гликемии натощак $< 11,1$ ммоль/л. Как видно из таблицы 2, результаты теста полностью соответствовали нормативным у 38,7% российских пациентов с ИБС (45,6% в общей группе). В то же время благодаря проведению ОГТТ у 19,7% российских пациентов с ИБС был впервые выявлен СД (16,4% в общей популяции исследования).

Диагностический для СД уровень $HbA_{1c} (\geq 6,5\%)$ был установлен у 4,5% российских пациентов без ранее установленного диагноза СД (у мужчин несколько чаще, чем у женщин, 5,5 и 1,4%, соответственно), в общей популяции исследования наблюдалась схожая картина (4,7%, в т.ч. 4,7% мужчин и 4,8% женщин). Даже исходный уровень глюкозы крови натощак давал основания заподозрить СД у каждого десятого российского пациента с ИБС. Эти данные и выявление с помощью ОГТТ ранее недиагностированного СД у каждого пятого пациента с ИБС в российской когорте указывает на необходимость более пристального внимания к пока-

Таблица 2

Доля пациентов с недиагностированными до визита-интервью нарушениями углеводного обмена в российских центрах и в общей популяции исследования

	Пациенты российских центров	Общая популяция EUROASPIRE V
По данным гликемии натощак при визите-интервью		
Нарушение гликемии натощак (глюкоза крови ≥ 6 ммоль/л, но < 7 ммоль/л), %	17,4	18,1
Гликемия диабетического уровня (глюкоза крови ≥ 7 ммоль/л), %	10,4	8,2
По данным HbA _{1c}		
HbA _{1c} $\geq 6,5\%$, %	4,5	4,7
По данным ОГТТ		
Нарушение гликемии натощак (гликемия натощак $\geq 6,1$ и < 7 ммоль/л, гликемия через 2 ч $< 7,8$ ммоль/л), %	9,3	13,3
Нарушение толерантности к глюкозе (гликемия натощак < 7 ммоль/л, гликемия через 2 ч $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л), %	32,3	24,7
Впервые диагностированный СД (гликемия натощак ≥ 7 ммоль/л или гликемия через 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л), %	19,7	16,4

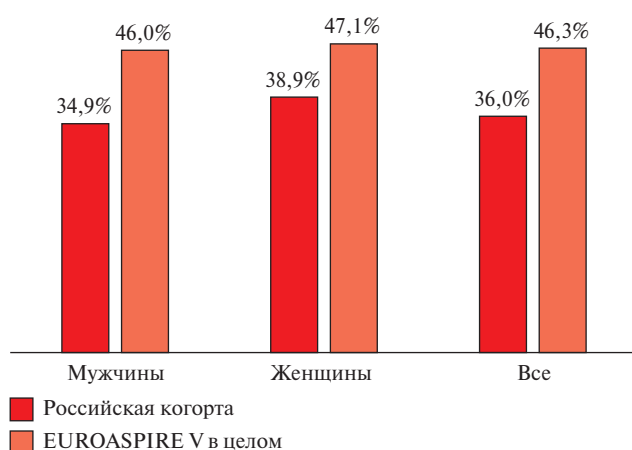


Рис. 5 Доля пациентов с неконтролируемым АД (систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. при отсутствии СД или ≥ 80 мм рт.ст. у пациентов с СД) на визите-интервью в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V.

зателям углеводного обмена на этапе диспансерного наблюдения пациентов.

Контроль АД относится к ключевым компонентам вторичной профилактики ИБС. Средний уровень систолического АД у российских пациентов с ИБС составил $129,4 \pm 17,8$ мм рт.ст. (практически без различий между мужчинами и женщинами: $129,1 \pm 17,1$ и $130,3 \pm 19,7$ мм рт.ст.), диастолического АД — $78,6 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($79,6 \pm 10,8$ мм рт.ст. у мужчин и $75,8 \pm 10,7$ мм рт.ст. у женщин). В общей популяции исследования цифры были несколько выше: систолическое АД $134,5 \pm 18,6$ мм рт.ст. ($134,3 \pm 18,2$ у мужчин и $134,9 \pm 19,7$ мм рт.ст. у женщин), диастолическое АД $80,7 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($81,0 \pm 10,7$ у мужчин, $79,8 \pm 11,5$ мм рт.ст. у женщин). На рисунке 5 представлена доля пациентов с неконтролируемой АГ на момент визита-интервью, которая среди российских участников оказалась заметно ниже, чем в общей популяции исследования EUROASPIRE

V — $36,0$ vs $46,3\%$; у мужчин $34,9$ vs $46,0\%$ и у женщин $38,9$ vs $47,1\%$, соответственно. Следует отметить, что значительные резервы в отношении контроля АД отмечались, несмотря на то, что абсолютному большинству пациентов были назначены те или иные антигипертензивные препараты. Их получали $97,2\%$ российских пациентов ($96,6\%$ мужчин и $99,1\%$ женщин) и $95,0\%$ ($94,7\%$ мужчин и $95,8\%$ женщин) в общей популяции, а приверженность к приему препаратов была достаточно высокой: $89,3\%$ российских пациентов и $77,6\%$ участников исследования в целом сообщили, что регулярно принимали эти лекарства в течение 2 нед. перед визитом-интервью. Частота терапевтического контроля АД среди тех пациентов, которые подтвердили прием антигипертензивных препаратов в последние 2 нед., составила $62,4\%$ в российской когорте ($63,5\%$ мужчин и $59,8\%$ женщин) и $49,4\%$ в исследовании в целом ($49,9\%$ мужчин и $48,2\%$ женщин). В отношении недиагностированной АГ ситуация в российских центрах была достаточно благоприятной. Среди пациентов без АГ в анамнезе АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (или $\geq 140/80$ мм рт.ст. при наличии СД) на визите-интервью было обнаружено лишь у $12,2\%$ ($11,4\%$ мужчин, $20,0\%$ женщин), в то время как в общей популяции исследования таких пациентов было более чем в 2 раза больше — $28,3\%$ ($29,8\%$ мужчин и $21,8\%$ женщин).

Уровни липидов крови в российской когорте были в целом сопоставимы с общей популяцией исследования: средние значения общего ХС в российских центрах составляли $4,25 \pm 1,15$ ммоль/л ($4,19 \pm 1,17$ ммоль/л у мужчин и $4,43 \pm 1,08$ ммоль/л у женщин) vs $4,28 \pm 1,21$ ммоль/л ($4,16 \pm 1,15$ ммоль/л у мужчин и $4,64 \pm 1,31$ ммоль/л у женщин), ХС ЛНП $2,38 \pm 0,98$ ммоль/л ($2,36 \pm 0,99$ ммоль/л у мужчин и $2,42 \pm 0,96$ ммоль/л у женщин) vs $2,41 \pm 0,99$ ($2,33 \pm 0,94$ ммоль/л у мужчин и $2,63 \pm 1,09$ ммоль/л у женщин), ХС ЛВП $1,14 \pm 0,27$ ммоль/л ($1,10 \pm 0,26$

ммоль/л у мужчин и $1,16 \pm 0,33$ ммоль/л у женщин) vs $1,14 \pm 0,30$ ммоль/л ($1,10 \pm 0,28$ ммоль/л у мужчин и $1,25 \pm 0,34$ ммоль/л у женщин), триглицеридов $1,62 \pm 0,97$ ммоль/л ($1,61 \pm 1,04$ ммоль/л у мужчин и $1,65 \pm 0,76$ ммоль/л у женщин) vs $1,64 \pm 1,12$ ммоль/л ($1,63 \pm 1,15$ ммоль/л у мужчин и $1,66 \pm 1,05$ ммоль/л у женщин).

ХС ЛНП превышал целевой на момент проведения исследования уровень для пациентов с ИБС приблизительно у трех четвертей участников как в России, так и во всех странах EUROASPIRE V (рисунок 6): уровень $\geq 1,8$ ммоль/л был зарегистрирован у 72,4% российских пациентов (71,5% мужчин и 74,5% женщин) и 71,0% пациентов в Европе (68,6% мужчин и 77,9% женщин).

Гиполипидемические препараты получали 88,7% российских пациентов (87,3% мужчин и 92,6% женщин), что даже немного превышало среднеевропейские показатели — 84,2% в целом (85,7% мужчин и 80,1% женщин). Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП среди находившихся на гиполипидемической терапии пациентов с ИБС была низкой как в России (30,2% всех участников, 31,7% у мужчин и 26,5% у женщин), так и в общей популяции исследования (соответственно, 32,0, 34,1 и 25,7%), что, по-видимому, свидетельствует об использовании недостаточно эффективных препаратов, недостаточных доз препаратов и редком назначении комбинированной гиполипидемической терапии.

Что касается физической активности, то со слов пациентов с ИБС, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения уровень физической активности (>30 мин ≥ 5 раз в нед.) поддерживали 52,0% российских больных (55,1% мужчин и 44,2% женщин), что заметно выше, чем в исследовании в целом (34,4%, в т.ч. 36,8% мужчин и 27,5% женщин). 52,9% российских пациентов сообщили, что предприняли определенные усилия для повышения физической активности после исходной госпитализации в основном за счет расширения повседневной бытовой активности (47,3% в общей популяции исследования). Доля участников, которые целенаправленно занимались различными вариантами физических тренировок (учитывалась любая запланированная физическая активность, направленная на повышение тренированности и выполняемая 3–5 раз в нед. в течение 20–60 мин) составляла ~ треть: 30,9% в российской когорте и 34,8% в общей группе. 33,2% российских участников сообщили, что не имеют подобной активности на данный момент, но намерены изменить ситуацию в будущем (в общей популяции 23,8%), еще 35,8% наших пациентов указали, что не планируют для себя никаких спортивных занятий в будущем (в исследовании в целом таких ответов было 41,5%).

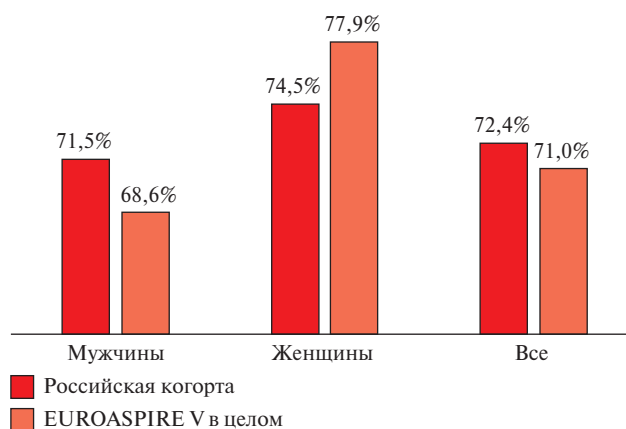


Рис. 6 Доля пациентов с ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на визите-интервью в российских центрах и в общей популяции исследования EUROASPIRE V.

Рекомендацию принять участие в программе кардиореабилитации после исходной госпитализации получили 64,0% российских пациентов (46,2% в исследовании в целом), однако пройти подобную программу, даже наполовину, смогли лишь 39,4%, что было существенно ниже, чем в общей группе исследования (68,9%).

При обсуждении результатов EUROASPIRE V необходимо упомянуть ограничения, заключающиеся в том, что полученные результаты для отдельных участвующих стран нельзя считать полностью репрезентативными для всех пациентов с ИБС в данном регионе. Задача по получению полностью репрезентативных национальных данных с практической точки не реализуема, учитывая число участвующих стран и отсутствие целевого финансирования. Целью данного проекта ESC является получение своего рода “моментальных снимков” общеевропейской ситуации. Более того, для исследований EUROASPIRE характерно участие медицинских учреждений с высоким уровнем оказания медицинской помощи, нередко — университетских клиник или академических центров, что может приводить к некоторому искажению общей картины результатов в лучшую сторону. Отчасти для преодоления этого ограничения служит интервал между исходной госпитализацией и визитом-интервью, во время которого пациенты наблюдаются в условиях рутинной клинической практики первичного звена здравоохранения. Кроме того, в исследовании EUROASPIRE V была значительно расширена география проекта в каждой из участвующих стран за счет увеличения числа медицинских учреждений и включения учреждений из нескольких регионов [8].

Заключение

Проведенная в рамках исследования EUROASPIRE V оценка контроля ключевых показателей вторичной профилактики ИБС у пациентов,

перенесших ОИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ, а именно достижения целевых уровней основных ФР ССЗ, выявила заметные различия между российской когортой и общей популяцией исследования. При этом по некоторым ФР, в частности, по контролю АД, российские пациенты с ИБС достигли лучших результатов, тогда как в отношении контроля курения, особенно у мужчин, избыточной массы тела и ожирения, СД отмечена менее благоприятная ситуация. Результаты исследования свидетельствуют о наличии значительных нереализованных резер-

вов и необходимости дальнейшего совершенствования мероприятий по вторичной профилактике ИБС у пациентов, перенесших ОИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ, с целью достижения оптимальных результатов лечения, максимально возможного снижения риска повторных сердечно-сосудистых катастроф и улучшения качества жизни больных.

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

Литература/References

1. 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/eurheartj/ehz859.
2. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2):181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
3. Pogosova NV, Oganov RG, Suvorov SV. Why cardiovascular mortality in Moscow is lower than regions of the Russian Federation? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;14(2):4-12. (In Russ.) Порогова Н.В., Оганов Р.Г., Суворов С.В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):4-12. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-4-12.
4. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569-82. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015136.
5. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J*. 2001;22(7):554-72. doi:10.1053/ehj.2001.2610.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-37. doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
7. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
8. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35. doi:10.1177/2047487318825350.
9. Pogosova N, Oganov R, Saner H, et al. Potential and limitations of health policy to improve coronary heart disease prevention and to reduce the burden of disease: A Russian experience. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(16):1725-34. doi:10.1177/2047487318768030.
10. Pogosova N, Sokolova O. Governmental efforts for cardiovascular disease prevention efforts in the Russian Federation. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 1):S48-54. doi:10.21037/cdt.2017.03.01.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
12. Pogosova GV, Oganov RG, Koltunov IE, et al. Monitoring of Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease in Russia and European Countries: Results of International Multicenter Study EUROASPIRE III. *Kardiologia*. 2011;1:34-40. (In Russ.) Порогова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. *Кардиология*. 2011;1:34-40.
13. Pogosova NV, Oganov RG, Boytsov SA, et al. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the Russian part of international multicenter study EUROASPIRE IV. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):20-6. (In Russ.) Порогова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):20-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-20-26.
14. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
15. Biery DW, Berman AN, Singh A, et al. Association of Smoking Cessation and Survival Among Young Adults With Myocardial Infarction in the Partners YOUNG-MI Registry. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209649. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9649.
16. Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M., & Townsend, N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network. <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf> (16 November 2020).
17. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*. 2015;163(11):827-35. doi:10.7326/M14-2525.
18. Primack C. A review and critique of published real-world weight management program studies. *Postgrad Med*. 2018;130(6):548-60. doi:10.1080/00325481.2018.1498280.
19. Fildes A, Charlton J, Rudisill C, et al. Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Am J Public Health*. 2015;105(9):e54-9. doi:10.2105/AJPH.2015.302773.
20. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
21. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2020. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (16 November 2020).

Перспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения

Драпкина О. М.¹, Карпов О. Э.², Лукьянов М. М.¹, Марцевич С. Ю.¹, Пулин А. А.², Кутишенко Н. П.¹, Акимкин В. Г.³, Андреев Е. Ю.¹, Воронина В. П.¹, Диндикова В. А.¹, Дмитриева Н. А.¹, Загребельный А. В.¹, Лерман О. В.¹, Макеева А. Н.¹, Окшина Е. Ю.¹, Кудряшов Е. В.¹, Кляшторный В. Г.¹, Смирнов А. А.¹, Фомина В. С.²

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ³ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, Россия

Цель. Дать характеристику больных, госпитализированных с предполагаемыми или подтвержденными COVID-19 (corona virus disease 2019) и внебольничной пневмонией (ВБП), оценить на основании данных истории болезни (ИБ) и дополнительного опроса частоту сочетанных сердечно-сосудистых, некардиальных заболеваний, догоспитальную кардиоваскулярную фармакотерапию и исходы госпитального этапа лечения.

Материал и методы. В регистр ТАРГЕТ-ВИП (перспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией) включены пациенты, госпитализированные в ФГБУ "НМХЦ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России с предполагаемыми либо подтвержденными диагнозами COVID-19 и/или ВБП за период 06.04.2020-02.07.2020. Диагностика COVID-19 выполнялась по данным тестов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Сопоставлены данные электронной ИБ и дополнительного опроса пациентов с целью уточнения информации об имеющихся соматических заболеваниях и догоспитальной фармакотерапии. Дана характеристика групп пациентов с различными вариантами сочетания диагнозов COVID-19 и ВБП по результатам ПЦР-тестов и КТ.

Результаты. Включено в регистр 1130 пациентов, средний возраст 57,5±12,8 лет, 579 (51,2%) мужчин. Диагноз COVID-19 по данным ПЦР-тестов установлен у 686 (60,7%) пациентов, а дополнительно — у 334 (29,6%) по данным КТ, несмотря на отрицательные ПЦР-тесты. Наиболее многочисленными были группа с сочетанием COVID-19 и ВБП (n=662; 58,6%) и группа с ВБП без ПЦР-подтверждения COVID-19 (n=402; 35,6%). Группа пациентов с COVID-19 без ВБП была самой малочисленной (n=24; 2,1%),

у 3,7% пациентов (n=42) не была подтверждена ВБП и ПЦР-тесты были отрицательными. Доля лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) по результатам опроса, по сравнению с данными ИБ, была > на 2% — 52,2 vs 50,2%; доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями > на 6,7% — 50,8 vs 44,1%. Среди пациентов с наличием ССЗ (n=598), по сравнению с пациентами без ССЗ (n=532), с учетом применения поправки на возраст и пол, значительно чаще диагностировались сахарный диабет — отношение шансов (ОШ) =5,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,52-9,12, болезни органов дыхания — ОШ =2,47; 95%ДИ: 1,43-4,27, хроническая болезнь почек — ОШ =3,32; 95%ДИ: 1,97-5,59, ожирение — ОШ =15,35; 95%ДИ: 6,62-35,59. Частота должных догоспитальных назначений по поводу ССЗ составила 56,6%, что было > на 10,9%, чем по данным только ИБ и > на 15,9%, чем по данным только дополнительного опроса пациентов. Госпитальная летальность была 4,2%, значительно различалась (в 4,7 раза) у пациентов с наличием и отсутствием COVID-19 по данным ПЦР-тестирования (6,6 vs 1,4%, p=0,0001), в т. ч. среди пациентов с ВБП и положительными либо отрицательными результатами ПЦР-тестов (6,0 vs 1,2%, p=0,0002). **Заключение.** Диагноз COVID-19 установлен у 60,7% больных по данным ПЦР-тестов и у 90,3% больных по совокупности данных ПЦР-диагностики и КТ. Среди больных ССЗ доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями была значительно выше (независимо от факторов возраста и пола), в частности, с сахарным диабетом, хронической болезнью почек и ожирением. Анкетирование пациентов дало важную информацию об анамнезе неинфекционных заболеваний и плановой кардиоваскулярной фармакотерапии на догоспитальном этапе. Смертность больных с подтвержденным COVID-19 была в 4,7 раза выше, чем с неподтвержденным.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: loukmed@gmail.com

Тел.: +7 (916) 702-21-11

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430; Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657; Лукьянов М. М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525; Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362; Пулин А. А. — к.м.н., заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979; Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584; Акимкин В. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0003-4228-9044; Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067; Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038; Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X; Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645; Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544; Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078; Макеева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738; Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721; Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172; Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731; Смирнов А. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-6061-2565; Фомина В. С. — к.м.н., начальник службы клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-4248-5021].

Ключевые слова: госпитальный проспективный регистр, коронавирусная инфекция, COVID-19, внебольничная пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неинфекционные заболевания, коморбидность, фармакотерапия, исходы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/11-2020

Получена рецензия 04/11-2020

Принята к публикации 23/11-2020



Для цитирования: Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., Мартсевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Акимкин В.Г., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Макоева А.Н., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Смирнов А.А., Фомина В.С. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727

Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes

Drapkina O. M.¹, Karpov O. E.², Lukyanov M. M.¹, Martsevich S. Yu.¹, Pulin A. A.², Kutishenko N. P.¹, Akimkin V. G.³, Andreenko E. Yu.¹, Voronina V. P.¹, Dindikova V. A.¹, Dmitrieva N. A.¹, Zagrebelskiy A. V.¹, Lerman O. V.¹, Makoveeva A. N.¹, Okshina E. Yu.¹, Kudryashov E. V.¹, Klyashorny V. G.¹, Smirnov A. A.¹, Fomina V. S.²

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. Moscow;

³Central Research Institute of Epidemiology. Moscow, Russia

Aim. To characterize patients admitted to hospital with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (CAP) and to assess the prevalence of concomitant cardiovascular, non-cardiac diseases, prehospital cardiovascular therapy and outcomes of in-hospital treatment.

Material and methods. The TARGET-VIP registry includes patients admitted to the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center with suspected or documented COVID-19 infection and/or CAP for the period from April 6, 2020 to July 2, 2020. COVID-19 infection was diagnosed using polymerase chain reaction (PCR) tests and chest computed tomography (CT). Comorbid conditions and pre-hospital therapy were assessed.

Results. A total of 1,130 patients were included in the registry (mean age, 57.5±12.8 years; men, 579 (51.2%)). Using PCR test, COVID-19 infection was established in 686 (60.7%) patients; using chest CT — 334 (29.6%) patients. The most numerous were the group with a combination of COVID-19 and CAP (n=662; 58.6%) and the group with CAP without positive PCR (n=402; 35.6%). The group of patients with COVID-19 without CAP was the smallest (n=24; 2.1%); in 3.7% of patients (n=42), CAP was not confirmed and PCR were negative. The proportion of people with cardiovascular diseases (CVD) according to the survey, in comparison with data of medical records, was higher by 2% (52.2 vs 50.2%); the proportion of persons with chronic non-cardiac diseases — higher by 6.7% (50.8 vs 44.1%). Among patients with CVD (n=598), compared with patients without CVD (n=532), following diseases was diagnosed significantly more often: diabetes (odds ratio (OR), 5.66; 95% confidence interval (CI), 3.52-9.12), respiratory disease (OR, 2.7; 95% CI, 1.43-4.27), chronic kidney disease (OR, 3.32; 95% CI, 1.97-5.59), obesity (OR, 15.35; 95% CI, 6.62-35.59). Hospital mortality was 4.2% and significantly differs (4.7 times) in patients with and without COVID-19 according to PCR (6.6 vs 1.4%, p=0.0001), including among patients with CAP and positive or negative PCR (6.0 vs 1.2%, p=0.0002).

Conclusion. COVID-19 infection was diagnosed in 60.7% of patients according to PCR and in 90.3% of patients according to the combination of PCR and chest CT. Among patients with CVD, the proportion of people with chronic noncardiac diseases was significantly higher (regardless of age and sex), in particular, with diabetes, chronic kidney disease and obesity. Questionnaires provided important data on the history of noncommunicable diseases and prehospital cardiovascular

therapy. The mortality rate of patients with documented COVID-19 infection was 4.7 times higher than with undocumented.

Key words: in-hospital prospective registry, coronavirus infection, COVID-19, community-acquired pneumonia, cardiovascular diseases, chronic non-communicable diseases, comorbidity, therapy, outcomes.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Lukyanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Akimkin V. G. ORCID: 0000-0003-4228-9044, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Zagrebelskiy A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Klyashorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Fomina V. S. ORCID: 0000-0002-4248-5021.

*Corresponding author: loukmed@gmail.com

Received: 03/11-2020

Revision Received: 04/11-2020

Accepted: 23/11-2020

For citation: Drapkina O. M., Karpov O. E., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Akimkin V. G., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Zagrebelskiy A. V., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Kudryashov E. V., Klyashorny V. G., Smirnov A. A., Fomina V. S. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2727. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2727

АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВБП — внебольничная пневмония, ДИ — доверительный интервал, ЕМИАС — единая медицинская информационно-аналитическая система, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБ — история болезни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, МИС — медицинская информационная система, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TARGET-VIP — проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией, COVID-19 — corona virus disease 2019, SARS-Cov-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2.

Введение

Внезапная пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19, corona virus disease 2019), распространившаяся в России через несколько месяцев после ее появления в Китае и странах Западной Европы, поставила отечественное здравоохранение перед сложной проблемой диагностики и лечения этого ранее неизвестного заболевания. Достаточно быстро было обнаружено, что наиболее типичным и тяжелым осложнением COVID-19, а также наиболее частой причиной летального исхода является вирусная пневмония [1]. Отсутствие быстрых и надежных способов специфической диагностики COVID-19 в начале пандемии диктовало необходимость устанавливать этот диагноз клинически (наряду с данными диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), если они имелись).

Созданный в России на этапе начала пандемии COVID-19 госпитальный проспективный регистр ТАРГЕТ-ВИП (проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией) имеет целью изучить клинико-анамнестические характеристики, структуру коморбидности, исходы госпитального и последующего амбулаторного лечения у больных с предполагаемыми и подтвержденными COVID-19 и/или внебольничной пневмонией (ВБП).

Цель данной публикации — дать клиническую характеристику основных групп больных, госпитализированных с предполагаемыми или подтвержденными COVID-19 и ВБП, оценить на основании данных истории болезни (ИБ) и дополнительного опроса пациентов частоту сочетанных сердечно-сосудистых, некардиальных заболеваний, а также плановую кардиоваскулярную фармакотерапию на догоспитальном этапе и исходы на стационарном этапе лечения.

Материал и методы

Регистр ТАРГЕТ-ВИП — наблюдательное исследование, которое проводится в соответствии с установленными требованиями по созданию медицинских регистров и зарегистрировано в международной базе данных клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04522076).

В исследование включены пациенты, госпитализированные в Центр оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на COVID-19 ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (НМЦХ) с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или ВБП. Период включения совпал со сроком работы инфекционных отделений НМХЦ, перепрофилированных для приема больных с COVID-19 (с 06.04.2020 по 02.07.2020). Скрининг и включение пациентов в исследование, сбор клинических данных, опрос и взятие биоматериалов на стационарном этапе осуществлялись НМХЦ.

Методологическое руководство, создание электронной базы данных, осуществление опросов и оценки состояния пациентов после выписки из стационара осуществляется НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ).

Проведение наблюдательного исследования, пакет соответствующих документов (протокол, информация для пациента и форма информированного согласия, анкеты, опросники, которые во время исследования могли быть предоставлены пациенту или озвучены при опросе во время телефонного контакта) были предварительно одобрены локальными этическими комитетами НМХЦ и НМИЦ ТПМ.

Критерии включения: 1. Все больные, госпитализированные в Центр оказания медицинской помощи пациентам с подозрением на COVID-19 НМХЦ, с предполагаемыми либо подтвержденными COVID-19 и ВБП. 2. Постоянное проживание в Российской Федерации.

Критерии не включения: 1. Отсутствие постоянного проживания в Российской Федерации. 2. Отказ пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования состоит из двух основных этапов: первый этап — госпитальный, охватывающий период пребывания пациента в НМЦХ; второй этап — последующее амбулаторное проспективное наблюдение за пациентами в течение 24 мес. и телефонное интервьюирование через 1-2, 6, 12 и 24 мес. после выписки из стационара.

В данной статье подробно рассмотрен госпитальный этап наблюдения и лечения пациентов в НМЦХ.

На госпитальном этапе выполнялись следующие действия:

1) оценка данных электронной ИБ с использованием ресурса медицинской информационной системы (МИС);

2) опрос пациентов с целью уточнения данных по факторам риска, имеющимся соматическим заболеваниям и медикаментозной терапии перед госпитализацией по специально созданной анкете;

3) взятие и банкирование проб крови (плазма и сыворотка) для исследования титров антител к SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2) и биомаркеров, связанных с COVID-19;

4) оценка исходов госпитального этапа (выписка из стационара с улучшением состояния/летальный исход) и значимых клинических событий (острая дыхательная, легочно-сердечная недостаточность, потребовавшая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, мозговой инсульт, острая сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения ритма сердца, кровотечения, тромбозы и тромбоэмболические осложнения).

В рамках регистра проводился опрос пациентов в стационаре по специально разработанной анкете, позволяющей, в частности, уточнить информацию о сочетанных сердечно-сосудистых (ССЗ) и некардиальных заболеваниях, догоспитальной медикаментозной терапии. Если в стационаре стандартизированный опрос по анкете регистра не удалось выполнить, то эта информация восполнялась при телефонном контакте с пациентом или его родственником в течение первых 30 сут. после выписки из стационара. Наличие сердечно-сосудистой и некардиальной патологии по данным ИБ определя-

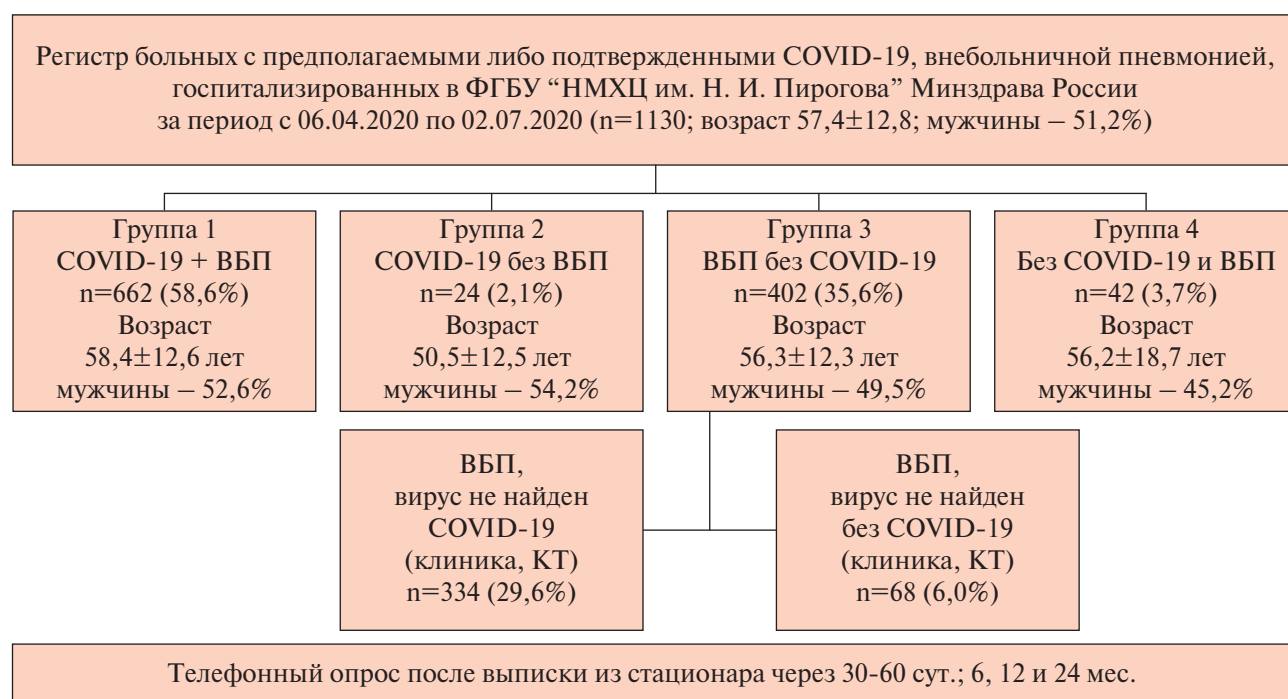


Рис. 1 Основные группы больных, включенных в регистр ТАРГЕТ-ВИП.

Примечание: статус COVID-19 при формировании групп 1-4 указан на основании данных ПЦР-теста. ВБП — внебольничная пневмония, КТ — компьютерная томография.

лось в случае выявления указания на данные заболевания в клиническом диагнозе. Дополнительно оценивалось наличие ожирения на основании данных о росте и весе тела (в ИБ и по результатам опроса) при величине расчетного показателя индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Проведена сравнительная оценка данных электронной ИБ, а также дополнительного опроса пациентов. Выполнено сопоставление групп пациентов с сочетанием COVID-19 и ВБП; с COVID-19 без ВБП; с ВБП без COVID-19; без COVID-19 и без ВБП. Проанализированы наличие ССЗ и сопутствующих заболеваний, догоспитальная кардиоваскулярная фармакотерапия и исходы на стационарном этапе лечения.

Диагностика COVID-19 в стационаре выполнялась на основании результатов тестов, основанных на использовании метода ПЦР. Исследование проводилось с применением набора реагентов для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) коронавируса, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию: MERS-Cov (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) и SARS-Cov, в биологическом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией “АмплиСенс® Cov-Bat-FL” по ТУ 9398-224-01897593-2013, РУ № РЗН 2014/1987 от 07 апреля 2020г.

На основании результатов ПЦР-тестов и данных компьютерной томографии (КТ) были сформированы 4 группы: 1. Больные с сочетанием COVID-19 и ВБП; 2. Больные с COVID-19 без ВБП; 3. Больные с ВБП без COVID-19; 4. Группа пациентов и без COVID-19 и без ВБП.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Stata14. Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения,

медианы и интерквартильный размах, для описания качественных данных — доли (проценты). Для межгруппового сравнения применялись критерий Манна-Уитни (при сравнении количественных показателей в двух подгруппах с отличным от нормального распределением), критерий χ^2 и точный критерий Фишера (при сравнении качественных показателей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Дополнительно для учета факторов возраста и пола была использована модель трехфакторной логистической регрессии. Для каждого фактора была дана оценка отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В регистр ТАРГЕТ-ВИП было включено 1130 пациентов (средний возраст 57,5±12,8 лет) из них 579 (51,2%) мужчин. Диагноз COVID-19 на основании данных ПЦР-тестов был установлен у 686 (60,7%) человек. В ИБ данный диагноз был закодирован как “Код МКБ U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован”. Следует отметить, что у 89 из 686 (13,0%) пациентов результаты ПЦР-тестирования, подтверждающие диагноз COVID-19, были получены ретроспективно после выписки из стационара или смерти в стационаре (информация была взята из данных ЕМИАС (единой медицинской информационно-аналитической системы) и Роспотребнадзора).

Пневмония была диагностирована у 1064 из 1130 пациентов (94,2% случаев). На рисунке 1 представлена общая характеристика основных групп

Таблица 1

Число больных ССЗ и хроническими некардиальными заболеваниями среди лиц, включенных в регистр (по данным ИБ и опроса, n=974)

Диагноз	Число больных, n (%)	
	ИБ	Опрос
АГ	439 (45,1)	465 (47,7)
ИБС	191 (19,6)	125 (12,8)
ХСН	78 (8,0)	606 (2)
ФП	73 (7,5)	78 (8,0)
ИМ	60 (6,2)	45 (4,6)
ОНМК	45 (4,6)	42 (4,3)
Пороки сердца	2 (0,2)	23 (2,4)
Все больные ССЗ	489 (50,2)	508 (52,2)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

пациентов в зависимости от подтверждения либо не подтверждения диагнозов COVID-19 и ВБП. Наиболее многочисленными были группа с сочетанием COVID-19 и ВБП (n=662) и группа с ВБП без подтверждения диагноза COVID-19 (n=402), в которой пациенты были в среднем на 2,1 года моложе ($p<0,05$). Группа пациентов с COVID-19 без ВБП была самой малочисленной (n=24) и с наименьшим средним возрастом ($50,5\pm 12,5$ лет). Следует отметить, что у 3,7% пациентов (n=42) не была подтверждена предполагавшаяся ВБП, при этом получены отрицательные результаты ПЦР-тестирования на COVID-19, а в итоге было диагностировано ухудшение клинического течения различных хронических заболеваний.

Важно подчеркнуть, что у 334 (83,1%) из 402 больных с ВБП и отрицательными результатами ПЦР-тестов, тем не менее, на основании данных клиники и КТ был поставлен диагноз COVID-19 с указанием соответствующего кода в истории болезни “Код МКБ U07.2 COVID-19, вирус не идентифицирован”. У остальных 68 (16,9%) из 402 пациентов с подтвержденной ВБП в итоге не ставился ни один из вышеуказанных МКБ-кодов, соответствующих COVID-19. С учетом этих 68 больных, а также 42 пациентов группы с неподтвержденными диагнозами как COVID-19, так и ВБП, в общей сложности в 110 (9,7%) случаях из 1130 диагнозов COVID-19 не был поставлен ни на основании ПЦР-теста, ни на основании КТ-диагностики.

Дополнительный опрос в стационаре или в первые 30 сут. после выписки был проведен у 974 (90%) из 1083 выживших пациентов. Доля лиц с ССЗ по данным ИБ и по результатам опроса (таблица 1) составила 50,2 и 52,2% (т.е. была > на 2% по результатам опроса). При сопоставлении частоты выявле-

Таблица 2

Число больных с хроническими некардиальными заболеваниями среди лиц, включенных в регистр (по данным ИБ и опроса, n=974)

Диагноз	Число больных, n (%)	
	ИБ	Опрос
СД	146 (15,0)	137 (14,1)
Болезни органов дыхания	91 (9,3)	132 (13,6)
ХОБЛ	43 (4,4)	32 (3,3)
Бронхиальная астма	29 (3,0)	29 (3,0)
ХБП	101 (10,4)	111 (11,4)
Анемия	26 (2,7)	51 (5,2)
Болезни органов пищеварения	204 (20,9)	232 (23,8)
Ожирение по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м ²	349 (35,8)	349 (35,8)
Онкопатология	40 (4,1)	86 (8,8)
Все хронические некардиальные заболевания (без учета диагноза ожирения)	430 (44,1)	495 (50,8)
Все хронические некардиальные заболевания (с учетом ожирения по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	609 (62,5)	643 (66,0)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ния отдельных ССЗ было выявлено, что по данным ИБ болезни была большей, чем при опросе, частота диагностирования ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Напротив, по данным опроса несколько чаще, чем в ИБ, имелись указания на анамнез артериальной гипертензии (АГ), фибрилляции предсердий (ФП) и, особенно, — порока сердца. В целом разница частоты случаев анализируемой патологии при сопоставлении данных из двух вышеуказанных источников информации составила 0,3–6,8% от общего числа опрошенных пациентов. Безусловно, приоритетным источником информации являлась формулировка в ИБ заключительного клинического диагноза.

Доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями по данным ИБ и по результатам опроса 974 пациентов (таблица 2) без учета ожирения составила 44,1 и 50,8%, соответственно, а с учетом ожирения по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м² — 62,5 и 66,0% (т.е. была по результатам опроса на 6,7 и 3,5% выше, соответственно).

Доля лиц как с бронхиальной астмой, так и с ожирением (по критерию ИМТ) при сравнении

Таблица 3

Число больных с хроническими некардиальными заболеваниями
в группах с наличием и отсутствием сердечно-сосудистой патологии

Диагноз	Пациенты с ССЗ (n=598), n (%)	Пациенты без ССЗ (n=532), n (%)	Результаты оценки различий методом логистической регрессии с поправкой на возраст и пол	
			p	ОШ (95% ДИ)
СД	156 (26,1)	28 (5,3)	<0,001	5,66 (3,52-9,12)
Болезни органов дыхания	87 (14,5)	23 (4,3)	0,001	2,47 (1,43-4,27)
ХОБЛ	47 (7,9)	8 (1,5)	0,02	2,66 (1,14-6,21)
Бронхиальная астма	26 (4,3)	9 (1,7)	0,03	2,65 (1,08-6,49)
ХБП	109 (18,2)	24 (4,5)	<0,001	3,32 (1,97-5,59)
Анемия	32 (5,4)	7 (1,3)	0,18	1,90 (0,74-4,84)
Болезни органов пищеварения	168 (28,1)	82 (15,4)	0,12	1,32 (0,93-1,89)
Ожирение (в диагнозе)	61 (10,2)	8 (1,5%)	<0,001	15,35 (6,62-35,59)
Ожирение (по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	243 (41,8) из 581	156 (30,3) из 515	<0,001	2,11 (1,55-2,87)
Онкопатология	35 (5,9)	6 (1,1)	0,65	0,84 (0,40-1,78)
Все хронические некардиальные заболевания (включая ожирение в диагнозе)	397 (66,4)	150 (28,2)	<0,001	3,45 (2,56-4,63)
Все хронические некардиальные заболевания (включая ожирение по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	458 (76,6)	259 (48,7)	<0,001	2,51 (1,85-3,39)

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

обеих вышеуказанных групп была одинаковой. При этом по данным ИБ была большей, чем при опросе, частота диагностирования сахарного диабета (СД) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Напротив, по данным опроса чаще, чем в ИБ, выявлялись указания в анамнезе на заболевания органов дыхания, хроническую болезнь почек (ХБП), анемию, болезни органов пищеварения, анамнез онкопатологии.

В целом разница частоты случаев анализируемой некардиальной патологии при сравнении данных из двух вышеуказанных источников информации составила 0-4,7% от общего числа опрошенных пациентов. Доля пациентов с наличием одного или нескольких хронических некардиальных заболеваний была выше по данным опроса как без учета случаев ожирения (50,8 по сравнению с 44,1%), так и при учете случаев ожирения с использованием критерия ИМТ ≥ 30 кг/м² (66,0 vs 62,5%). Как и для ССЗ, главным стандартным источником данных являлась формулировка заключительного клинического диагноза в ИБ.

Таким образом, по данным ИБ и дополнительного опроса пациентов были получены достаточно близкие значения частоты наличия ССЗ и некардиальной патологии.

Доля больных без ССЗ и хронических некардиальных заболеваний составила по данным ИБ и опроса 25,9% (n=252) и 22,4% (n=218), соответственно (при учете ожирения по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м²), но была больше — 36,4% (n=355) при учете случаев ожирения только по наличию указания в заключительном диагнозе ИБ.

В заключительном диагнозе ИБ у 974 опрошенных пациентов ожирение было указано лишь в 56 (5,7%) случаях, однако при использовании критерия ИМТ ≥ 30 кг/м² доля лиц с ожирением была в 6,2 раза больше — 35,8% (349 из 974).

Таким образом, по данным ИБ и информации из дополнительного опроса пациентов регистра ТАРГЕТ-ВИП — в 74,1 и 77,6% случаев, соответственно, имели место ССЗ и/или хронические некардиальные заболевания. При учете ожирения только по данным указания в заключительном диагнозе ИБ доля таких пациентов была меньше — 63,6%.

Доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями в группе пациентов с наличием ССЗ (n=598, возраст 65,7 \pm 13,1 лет; 44,5% мужчин), по сравнению с группой пациентов без ССЗ (n=532, возраст 47,9 \pm 13,0 лет; 58,9% мужчин), была больше по всем анализировавшимся диагнозам (таблица 3).

Значимость различий между группами с учетом применения поправки на возраст и пол (пациенты с ССЗ были в среднем на 17,8 лет старше, доля мужчин была меньше, чем среди больных без ССЗ) была выявлена для СД, болезней органов дыхания (включая ХОБЛ и бронхиальную астму), ХБП и ожирения, но не была выявлена — для анемии, болезней органов пищеварения и анамнеза онкопатологии.

Наиболее выраженные различия между группами (ОШ >3) были определены для частоты диагностирования СД (ОШ 5,66; 95% ДИ: 3,52-9,12), ХБП (ОШ 3,32; 95% ДИ: 1,97-5,59), наличия ожирения в диагнозе (ОШ 15,35; 95% ДИ: 6,62-35,59),

Таблица 4

Прогностически значимые показания и частота медикаментозных назначений по поводу ССЗ на догоспитальном этапе (по данным ИБ и опроса 490 пациентов)

Медикаментозная терапия и показания к назначению	Число назначений по данным ИБ, n (%)	Число назначений по данным опроса n (%)	Число назначений по данным ИБ и опроса n (%)
Антигипертензивная терапия при АГ	300 (68,2) из 440	259 (58,9) из 440	345 (78,4) из 440
ИАПФ/БРА при ХСН	38 (48,1) из 79	34 (43,0) из 79	51 (64,6) из 79
Бета-адреноблокаторы при ХСН	36 (45,6) из 79	28 (35,4) из 79	43 (54,4) из 79
Статины при ИБС	47 (24,5) из 192	43 (22,4) из 192	62 (32,3) из 192
Антиагреганты при ИБС без ФП	42 (33,6) из 125	45 (36) из 125	63 (50,4) из 125
ИАПФ/БРА при ИМ в анамнезе	44 (40,4) из 109	44 (40,4) из 109	57 (52,3) из 109
Бета-адреноблокаторы при ИМ в анамнезе	40 (36,7) из 109	30 (15,6) из 109	46 (42,2) из 109
Статины при ОНМК в анамнезе	9 (20) из 45	7 (15,6) из 45	13 (28,9) из 45
Антикоагулянты при ФП	34 (46,6) из 73	30 (41,1) из 73	42 (57,5) из 73
ИАПФ при ОНМК в анамнезе	7 (15,6) из 45	7 (15,6) из 45	11 (24,4) из 45
Все должные назначения при ССЗ	592 (45,7) из 1296	527 (40,7) из 1296	733 (56,6) из 1296

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБ — история болезни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность,

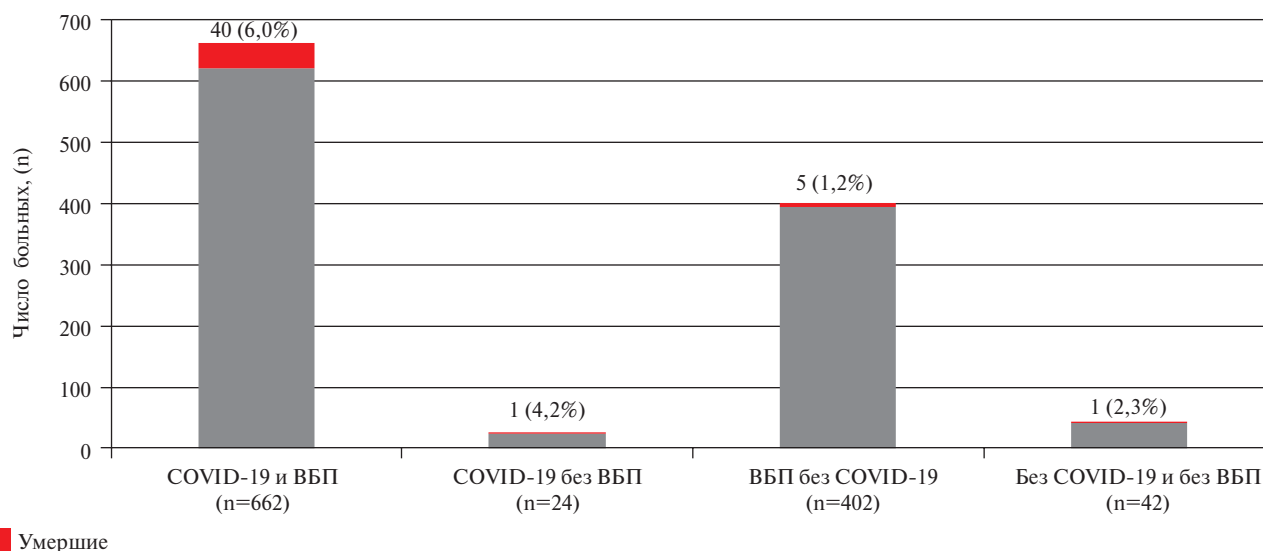


Рис. 2 Госпитальная летальность в группах сравнения.
Примечание: ВБП — внебольничная пневмония.

а также для всех указанных в таблице хронических некардиальных заболеваний в совокупности (включая ожирение в диагнозе) — ОШ 3,45; 95% ДИ: 2,55-4,63.

Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина (ИАПФ/БРА) при ИМ и ОНМК в анамнезе была одинаковой по данным ИБ и дополнительного опроса пациентов (таблица 4). Информация об осуществлении остальных должных медикаментозных назначений, анализировавшихся в данной таблице, чаще имела в ИБ, чем в результатах опроса (на 2,4-10,2%), за исключением частоты назначения антиагрегантов при ИБС без ФП (по данным опроса была выше на 16,8%).

Частота должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ с учетом совокупности данных ИБ и опросника была более высокой (на 5,5-16,5%), чем только по информации из ИБ. Средняя частота должных назначений (по критерию отношения общего числа назначений к сумме имевшихся показаний) составила 56,6%, что было на 10,9% больше, чем по данным только ИБ и на 15,9% больше, чем по данным только дополнительного опроса пациентов.

Смертность была наиболее высокой в группе пациентов с сочетанием COVID-19 и ВБП (6,0%), а наименьшей (1,2%) — в группе больных с ВБП и отсутствием подтвержденного методом ПЦР диагноза COVID-19 (рисунок 2). Среди пациентов с по-

ложительным ПЦР-тестом смертность была значительно выше (6,6%; 41 из 686), чем у лиц с отрицательным результатом тестирования — 1,4%; 6 из 444 ($p=0,0001$). У больных с COVID-19 (подтвержденным ПЦР-тестом) при наличии и отсутствии ВБП смертность значимо не различалась: 6,0% (40 из 602) и 4,2% (1 из 24) ($p=0,70$). Среди больных с ВБП и подтвержденным методом ПЦР COVID-19, смертность была выше — 6,0% (40 из 662), чем у таковых с отрицательным ПЦР-тестом — 1,2% (5 из 402) ($p=0,0002$).

Обсуждение

Особенностью регистра ТАРГЕТ-ВИП, представляющего собой наблюдательное исследование, отражающее реальную клиническую практику, является то, что в него были включены все пациенты, госпитализированные в специализированный центр, т.е. не только лица с диагнозом COVID-19, но и пациенты без подтверждения данного диагноза. В связи с этим представляется важной полученная нами информация о том, что из всех госпитализированных пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден ПЦР-тестом в 60,7% случаев, в дополнение к которым еще у 29,6% больных, включенных в регистр, было выявлено сочетание отрицательных результатов ПЦР-тестов и КТ-признаков пневмонии, обусловленной COVID-19.

Имеются данные литературы о том, что при использовании различных образцов для ПЦР диагностики SARS-CoV-2 (мазки из зева и из носа, мокрота и бронхоальвеолярный лаваж), собранных в различные периоды заболевания у пациентов с тяжелым и легким течением, соответственно, самой высокой чувствительностью обладает мокрота (88,9 и 74,4%), затем мазок из носа (73,3 и 53,6%) в первые 14 сут. от начала заболевания. Чувствительность мазков из зева оказалась низкой: 50% у больных с тяжелым течением и 29,6% с легким течением. Бронхоальвеолярный лаваж анализировали только у тяжелых больных, его чувствительность составила 100%. При проведении анализа мокроты и мазков из носа более чем через 15 сут. от начала заболевания, чувствительность их была ниже, и составляла от 42,9 до 61,1% [2].

В одноцентровом регистре, включавшем 1014 больных, госпитализированных с подозрением на COVID-19, изучали корреляцию результатов ПЦР мазков из зева и КТ грудной клетки. Положительные результаты анализа составили 59% по данным ПЦР и 88% по данным КТ грудной клетки. При использовании ПЦР в качестве эталона, чувствительность метода КТ грудной клетки на COVID-19 составила 97%. Из пациентов с отрицательными результатами ПЦР, но положительными результатами КТ грудной клетки 48% случаев были оценены как с высокой вероятностью диагноза COVID-19,

и 33% — как с возможным диагнозом по совокупности клинических данных [3]. В другом исследовании при анализе ПЦР диагностики и КТ грудной клетки у больных COVID-19 чувствительность ПЦР составила 71%, КТ — 98% [4]. Важно подчеркнуть, что в отличие от ряда других исследований, в регистр ТАРГЕТ-ВИП были включены пациенты не только с COVID-19, но и без подтвержденного COVID-19, без подтвержденной ВБП, что в большей степени соответствует реальной клинической практике.

В данной публикации в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП было проведено сопоставление информации электронной ИБ и опроса пациентов, что дало возможность получения дополнительных данных, восполняющих дефицит информации в медицинской документации, особенно в сложных условиях работы COVID-центра. Это было сделано по той причине, что далеко не всегда создаваемые регистры отвечают основным предъявляемым к ним требованиям [5], одной из главных проблем является так называемая “проблема пропущенных данных” (“missing data”). Пропущенные данные часто встречаются в наблюдательных исследованиях (к которым относятся регистры), это может приводить к существенному искажению результата и неверной интерпретации данных [6].

Данные регистра ТАРГЕТ-ВИП подтвердили выявленную в других исследованиях [7-8] высокую частоту наличия ССЗ у госпитализированных больных с COVID-19 [9]. В этом исследовании было показано, что ранее диагностированные ССЗ могут повышать риск развития осложнений у больных с COVID-19. Опубликованы результаты и других исследований, указывающих на ассоциацию предсуществующих ССЗ с тяжестью COVID-19, однако при этом имеются существенные различия данных о частоте наличия хронической кардиоваскулярной патологии у больных с COVID-19 в различных странах, в работах различных авторов. В связи с этим весьма важны исследования этого вопроса, в полной мере соответствующие требованиям доказательной медицины [10-11].

Известно, что ССЗ ухудшают прогноз у больных с бактериальной и гриппозной пневмонией [12]. В ряде работ показано, что наличие ССЗ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19 [9, 13, 14]. По данным метаанализа, включившего 18 исследований больных с COVID-19 ($n=4858$), доля больных ССЗ составляла от 1 до 26% у больных с легким течением заболевания и от 15,7 до 63,3% у больных с тяжелым течением. По результатам метаанализа установлено, что ССЗ были ассоциированы со значительным повышением риска развития тяжелой формы COVID-19 как в исследованиях случаях — контроль (ОШ = 3,33; 95% ДИ: 2,11-5,27; $p=0,007$), так и в ко-

гортных исследований (ОШ = 3,02; 95% ДИ: 2,00–4,57; $p=0,001$) [15].

В другом метаанализе, включавшем 1558 пациентов с COVID-19 из 6 исследований, изучали влияние коморбидности на риск развития тяжелого состояния, потребовавшего ведения больного в условиях блока интенсивной терапии. СД (ОШ = 2,47; $p<0,001$), ХОБЛ (ОШ = 5,97; $p<0,001$), ССЗ (ОШ = 2,93; $p<0,001$) и цереброваскулярные заболевания (ОШ = 3,89; $p=0,002$) были независимыми факторами риска, связанными с тяжелым течением заболевания у пациентов с COVID-19. Метаанализ не выявил корреляции между повышенным риском у больных COVID-19 и заболеваниями печени, злокачественными новообразованиями или болезнями почек [16].

По данным Испанского регистра, включавшего 15111 больных COVID-19, госпитализированных в 150 клиник, средний возраст составил 69,4 года, 57,2% составляли мужчины. Распространенность АГ была 50,9%, СД — 19,4%, хронической ИБС — 3,5%, ФП — 11,2%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 7,2%, ИМ — 5,9%, ХОБЛ — 6,9%, бронхиальной астмы — 7,3%, ХБП — 6,1%, ожирения — 21,2%. Наиболее часто используемыми препаратами были гидроксихлорохин (85,6%) и лопинавир/ритонавир (61,4%). У 33,1% развился респираторный дистресс-синдром. Общая смертность составила 21,0%, в различных возрастных группах смертность была: 50–59 лет — 4,7%; 60–69 лет — 10,5%; 70–79 лет — 26,9%; ≥ 80 лет — 46,0% [17].

Следует отметить, что по данным [18] у 96,2% больных ССЗ имело место, как минимум, одно коморбидное хроническое некардиальное заболевание. С результатами этого исследования согласуются полученные данные о наличии ассоциации между наличием ССЗ и хронических некардиальных заболеваний у больных, включенных в регистр ТАРГЕТ-ВИП.

В регистре ТАРГЕТ-ВИП назначение кардиоваскулярной фармакотерапии на догоспитальном этапе у большей части пациентов с сочетанными

ССЗ является дополнительным указанием на уже имеющийся риск сердечно-сосудистых осложнений, который может существенно возрасти на фоне острого ухудшения состояния, послужившего причиной референсной госпитализации. Важно отметить, что определение частоты проведения догоспитальной кардиоваскулярной фармакотерапии на основании данных как ИБ, так и анкетирования, было существенно более информативным.

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП госпитальная летальность составила 4,2%, при этом наиболее высокая частота летальных исходов (6,6%) была зарегистрирована среди лиц с ПЦР-подтвержденным COVID-19. Более детальный анализ госпитальной и постгоспитальной смертности, причин и сроков развития фатальных исходов, сопоставление с данными других исследователей будут представлены в последующих публикациях.

Заключение

По результатам регистра ТАРГЕТ-ВИП выявлено, что диагноз COVID-19 установлен у 60,7% больных по данным ПЦР-тестов и у 90,3% больных по совокупности данных ПЦР-диагностики и КТ грудной клетки. Среди больных ССЗ доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями была значимо выше (независимо от факторов возраста и пола), в частности, с СД, ХБП и ожирением. Анкетирование пациентов в стационаре, а при невозможности его осуществления на госпитальном этапе — в первые 30 сут. постгоспитального периода, дало важную информацию об анамнезе неинфекционных заболеваний и плановой кардиоваскулярной фармакотерапии на догоспитальном этапе. Госпитальная летальность составила 4,2%, при этом она была в 4,7 раза выше среди больных с подтвержденным COVID-19 (6,6%), чем у лиц с отрицательными результатами ПЦР-тестов (1,4%).

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

Литература/References

- 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.
- Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *Innovation (NY)*. 2020;1(3):100061. doi:10.1016/j.xinn.2020.100061
- Ai T, Yang Z, Hou H. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32–E40. doi:10.1148/radiol.2020200642.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Pass HI. Medical registries: Continued attempts for robust quality data. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl. 2):S198–9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181dcf957.
- Singhal R, Rana R. Intricacy of missing data in clinical trials: Deterrence and management. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014;4(3):2–5. doi:10.4103/2229-516x.140706.
- 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 W, Ni Z, 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.

9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-8. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
10. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JACC.* 2020;75(18):2352-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
11. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. 13 March, 2020 (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>).
12. Viasus D, Cillóniz C, Cardozo CG, et al. Early, short and long-term mortality in community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp.* 2018;2:5. doi:10.21037/arh.2018.04.02.
13. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
14. 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;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
15. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, et al. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100617. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100617.
16. Wang B, Li R, Lu Z. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000.
17. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clínica Española. English Ed.* 2020;220(8):480-94. doi:10.1016/j.rceng.2020.07.003.
18. Jin W, Guo X, Dou J, et al. Multimorbidity analysis according to sex and age towards cardiovascular diseases of adults in Northeast China. *Sci Rep.* 2018;8(1):8607. doi:10.1038/s41598-018-25561-y.

Трансмиокардиальный мышечный ход: возможности неинвазивной диагностики и тактика ведения

Чепурненко С. А.^{1,2}, Шавкута Г. В.¹, Насытко А. Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ростов-на-Дону; ²ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница». Ростов-на-Дону, Россия

В статье рассмотрен клинический случай появления эпизодов бессимптомной депрессии сегмента ST-T при выполнении нагрузки у пациента 37 лет с жалобами на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение до 100 уд./мин без связи с физической нагрузкой. По данным спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием: в средней трети обнаружен мышечный мостик со стенозом до 30%. Установлен диагноз: Аномалия развития коронарных артерий: трансмиокардиальный мышечный ход средней трети передней межжелудочковой ветви со стенозом до 30%. Безболевого ишемия миокарда функционального класса 1. Хроническая сердечная недостаточность 0. Функциональный класс 0. Благодаря использованию неинвазивной визуализации коронарных артерий удалось выявить причину преходящей депрессии сегмента ST-T и выбрать правильную тактику терапии.

Ключевые слова: трансмиокардиальный мышечный ход, спиральная компьютерная коронарография, неинвазивная визуализация коронарного русла.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/11-2019

Получена рецензия 13/12-2019

Принята к публикации 11/09-2020



Для цитирования: Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Насытко А. Д. Трансмиокардиальный мышечный ход: возможности неинвазивной диагностики и тактика ведения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2418. doi:10.15829/1728-8800-2020-2418

Myocardial bridging: non-invasive diagnostics and management

Chepurnenko S. A.^{1,2}, Shavkuta G. V.¹, Nasytko A. D.¹

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Rostov Regional Clinical Hospital. Rostov-on-Don, Russia

The article discusses a case of episodes of asymptomatic ST-T depression during exercise in a 37-year-old patient with complaints of irregular heartbeat, tachycardia up to 100 bpm, not related to exercise. According to contrast-enhanced multislice computed tomography, in the middle third, a muscle bridge with stenosis of up to 30% was found. The diagnosis was made: Congenital coronary artery anomaly: transmyocardial muscular bridge of the middle third of left anterior descending artery with stenosis up to 30%. Class 1 silent myocardial ischemia. Stage 0, class 0 chronic heart failure. Using non-invasive coronary imaging, it was possible to identify the cause of transient ST-T depression and to choose the appropriate therapy.

Key words: transmyocardial muscular bridge, multislice computed tomography coronary angiography, non-invasive coronary artery visualization.

Chepurnenko S. A.* ORCID: 0000-0002-3834-4699, Shavkuta G. V. ORCID: 0000-0003-4160-8154, Nasytko A. D. ORCID: 0000-0001-6341-6749.

*Corresponding author:
ch.svet2013@yandex.ru

Received: 17/11-2019

Revision Received: 13/12-2019

Accepted: 11/09-2020

For citation: Chepurnenko S. A., Shavkuta G. V., Nasytko A. D. Myocardial bridging: non-invasive diagnostics and management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2418. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2418

Relationships and Activities: none.

КА — коронарная артерия, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ch.svet2013@yandex.ru

Тел.: +7 (918) 507-28-93

[Чепурненко С. А.* — д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС, кардиолог кардиологического диспансерного отделения, ORCID: 0000-0002-3834-4699, Шавкута Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-4160-8154, Насытко А. Д. — студент, лаборант кафедры, ORCID: 0000-0001-6341-6749].

Введение

Трансмиокардиальный мышечный ход, впервые анатомически описанный Рейманом в 1737г, представляет собой врожденную аномалию, при которой сегмент коронарной артерии (КА) проходит “туннелированный” внутримышечный курс под “мостиком” вышележащего миокарда, что вызывает сдавление сосуда в систолу, и приводит к гемодинамическим изменениям [1].

Заболевание часто протекает бессимптомно, но может быть причиной неблагоприятных осложнений, включая стенокардию, ишемию миокарда, острый коронарный синдром, дисфункцию левого желудочка, аритмии, внезапную сердечную смерть [2].

Материал и методы

Пациент Е., 37 лет обратился на прием с жалобами на перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение до 100 уд./мин без связи с физической нагрузкой. Из объективных данных: рост 190 см, вес 108 кг, индекс массы тела 29,92 кг/м², окружность талии 111 см, окружность бедер 124 см, артериальное давление 123/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд./мин. На электрокардиограмме: синусовый ритм с ЧСС 80 уд./мин. Умеренные реполяризационные изменения в миокарде нижнебоковой стенки левого желудочка.

По результатам эхокардиографии: Полости сердца не расширены. Клапанный аппарат визуально не изменен. Межжелудочковая перегородка, межпредсердная перегородка визуализируются на всем протяжении. Септальных сбросов нет. Незначительная, в пределах физиологической, митральная и трикуспидальная регургитация с градиентом давления по потоку на трикуспидальный и митральный клапаны до 13 мм рт.ст. Глобальная сократительная способность миокарда желудочков не нарушена. По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы минимальная ЧСС — 42 уд./мин, максимальная — 141 уд./мин, средняя ЧСС за сут. — 69 уд./мин. Выявлено 23 суправентрикулярных экстрасистолы. При максимальной частоте (лестничная проба, прогулка) зарегистрирована горизонтальная депрессия сегмента ST-T >0,2 мм (изменения ишемического характера) (рисунок 1). Максимальная пауза — 2128 сек.

Общий и биохимический анализы крови без особенностей. Липидограмма: уровень общего холестерина (ХС) — 3,76 ммоль/л, триглицеридов — 1,55 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 0,96 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 2,1 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности — 0,7 ммоль/л, индекс атерогенности — 2,92.

Таким образом, у пациента имелись эпизоды бессимптомной депрессии сегмента ST-T при выполнении нагрузки. Согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology), 2019г по хроническому коронарному синдрому, необходимо выделять 6 профилей пациентов. У асимптомных пациентов, которым диагноз “ишемическая болезнь сердца” установлен на основании скрининга (профиль б), предпочтение следует отдавать неинвазивной визуализации коронарного русла [3].

Пациенту выполнена спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием (рисунок 2).

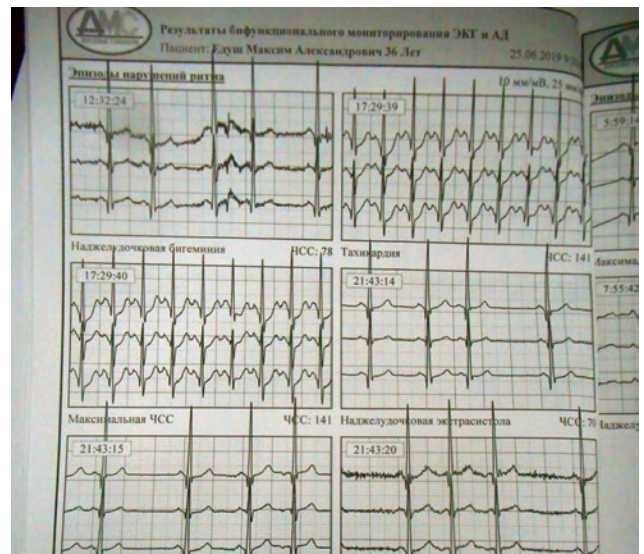


Рис. 1 Преходящая ишемическая депрессия сегмента ST-T при физической нагрузке.

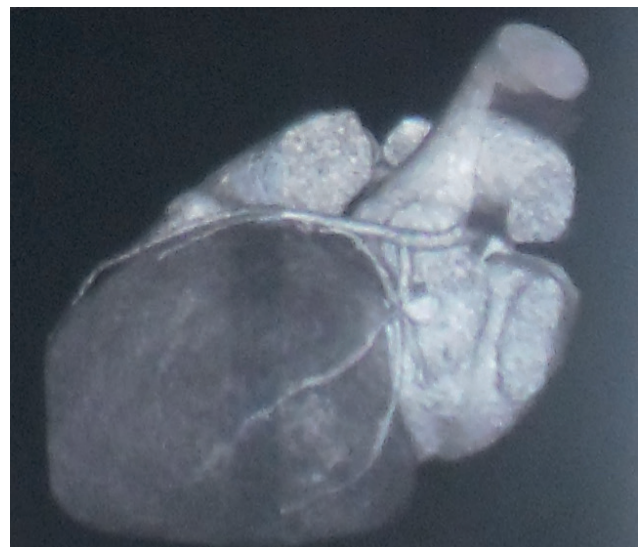


Рис. 2 Расположение КА на поверхности миокарда.



Рис. 3 Отсутствие бляшек и очагов кальциноза в просвете КА.



Рис. 4 А Трансмиокардиальный мышечный ход передней межжелудочковой ветви во фронтальной проекции.



Рис. 4 Б Трансмиокардиальный мышечный ход передней межжелудочковой ветви в разрезе.

По ходу правой КА и огибающей ветви левой КА очагов кальциноза и мягких атеросклеротических бляшек не выявлено (рисунок 3). В средней трети обнаружен мышечный мостик со стенозом до 30% (рисунок 4 А, Б). Функциональные параметры — левый желудочек: конечный диастолический объем =1,76 мл, конечный систолический объем =77 мл, ударный объем =99,5 мл, фракция выброса =56%.

Установлен диагноз: Аномалия развития КА: трансмиокардиальный мышечный ход средней трети передней межжелудочковой ветви со стенозом до 30%. Безболевого ишемия миокарда функционального класса 1. Хроническая сердечная недостаточность 0. Функциональный класс 0.

Результаты

Для пациентов с трансмиокардиальным мышечным ходом с проявляющимися симптомами основным методом терапии остаются β-адреноблокаторы и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Нитраты могут усугублять симптомы, усиливая систолическое сжатие мостикового сегмента [4]. Пациентам, которые плохо реагируют на лечение β-адреноблокаторами, требуется хирургическое вмешательство [4]: миотомия и операция по шунтированию КА. Чрескожное коронарное вмешательство в форме стентирования может вызвать серьезные осложнения — перелом стента и перфорацию КА [1]. Данному пациенту назначен бисопролол 5 мг/сут. и рекомендовано ограничение чрезмерных физических нагрузок.

Заключение

Благодаря использованию неинвазивной визуализации КА с помощью спиральной компьютерной томографии удалось выявить причину переходящей депрессии сегмента ST-T у пациента 37 лет и выбрать правильную тактику терапии.

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

Литература/References

1. Lee M. Myocardial Bridging: An Up-to-Date-Review. J Invasive Cardiol. 2015;27(11):521-8.
2. Mok S, Majdalany D, Pettersson GB. Extensive unroofing of myocardial bridge: A case report and literature review. SAGE Open Med Case Rep. 2019;7:2050313X18823380. doi:10.1177/2050313X18823380.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Shi-Min Y. Myocardial Bridging. Braz J Cardiovasc Surg. 2016;31(1):60-2. doi:10.5935/1678-9741.20150082.

Клинико-морфологический случай атеросклеротической гангрены кишечника

Воробьева О. В.¹, Гималдинова Н. Е.¹, Ласточкин А. В.²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова». Чебоксары;

²БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии. Чебоксары, Россия

Ключевые слова: атеросклероз, гангрена, кишечник.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/12-2019

Получена рецензия 13/12-2019

Принята к публикации 19/12-2019



Для цитирования: Воробьева О. В., Гималдинова Н. Е., Ласточкин А. В. Клинико-морфологический случай атеросклеротической гангрены кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2413. doi:10.15829/1728-8800-2020-2413

Atherosclerotic gangrene of the intestine: a case report

Vorobieva O. V.¹, Gimaldinova N. E.¹, Lastochkin A. V.²

¹I. N. Ulianov Chuvash State University. Cheboksary; ²Republican Bureau of Forensic Medicine. Cheboksary, Russia

Key words: atherosclerosis, gangrene, intestine.

Relationships and Activities: none.

Vorobieva O. V.* ORCID: 0000-0003-3259-3691, Gimaldinova N. E. ORCID: 0000-0003-2475-3392, Lastochkin A. V. ORCID: 0000-0001-5681-0246.

*Corresponding author: olavorobeva@mail.ru

Received: 08/12-2019

Revision Received: 13/12-2019

Accepted: 19/12-2019

For citation: Vorobieva O. V., Gimaldinova N. E., Lastochkin A. V. Atherosclerotic gangrene of the intestine: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2413. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2413

В настоящее время, несмотря на целый арсенал лабораторных тестов и диагностических критериев, наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы остается атеросклероз, который лежит в основе развития многих нозологических форм, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемические инсульты, периферические тромбозы, и является частой причиной инвалидности пациентов [1-4]. Таким образом, атеросклероз является социально-значимой нозологической формой, утяжеляющей течение основных заболеваний в виде прогрессирующего нарастания ишемии органов и тканей [2, 5]. На примере клинико-морфологического случая рассмотрены последствия атеросклероза, приведшие к летальному исходу.

Больной, 56 лет, поступил в реанимационное отделение с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность 2А, Функциональный класс 3. В анамнезе заболевания отме-

чается перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, осложнившееся левосторонним гемипарезом и тотальной афазией.

Из анализа лабораторно-инструментальных данных отмечается: в общем анализе крови признаки умеренного лейкоцитоза ($13,56 \times 10^9/\text{л}$), выраженного эритроцитоза ($6,18 \times 10^{12}/\text{л}$), нейтрофилия ($11,80 \times 10^9/\text{л}$ при норме $1,50-5,00 \times 10^9/\text{л}$), при одновременной лимфоцитопении (процент лимфоцитов составил 10,0%, что в 4,9 раза ниже верхней границы нормы (21,6-49,0%). В биохимическом анализе крови определяется гиперхолестеринемия (уровень холестерина $8,3 \text{ ммоль/л}$), и нарушения азотистого обмена: уровень мочевины $19,4 \text{ (2,8-8,3) ммоль/л}$, креатинина $132,5 \text{ (44,0-106,0) мкмоль/л}$.

Несмотря на проводимую терапию в соответствии со стандартами лечения, состояние больного резко ухудшалось, проводимые реанимационные мероприятия были неэффективны, констатирована смерть.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olavorobeva@mail.ru

Тел.: +7 (927) 858-05-18

[Воробьева О. В.* — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ORCID: 0000-0003-3259-3691, Гималдинова Н. Е. — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ORCID: 0000-0003-2475-3392, Ласточкин А. В. — врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, ORCID: 0000-0001-5681-0246].

При секционном исследовании определяются признаки, характерные для атеросклеротической гангрены дистальной части тощей, всей подвздошной, слепой, восходящей ободочной кишки. При макроскопическом исследовании определяются фиброзные бляшки, возвышающиеся над поверхностью интимы брыжеечных артерий с наличием тромба в просвете верхней брыжеечной артерии с развитием тотального некроза тонкого кишечника, восходящего и поперечно-ободочного отделов толстого кишечника (рисунок 1 А).

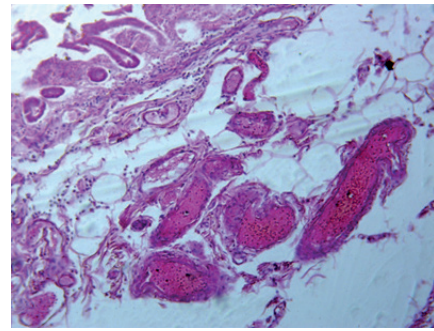
В просвете верхней брыжеечной артерии на протяжении 5 см визуализируется тромб темнокрасного цвета, обтурирующий просвет сосуда. При гистологическом исследовании в просвете артерии определяются тромботические массы, в интима атеросклеротические изменения в стадии атероматоза и кальциноза, в кишечнике — некротизированные участки на всю толщу стенки, с обильной лейкоцитарной инфильтрацией и выраженным отеком (рисунки 1 Б, В).

Выявляются признаки серозно-геморрагического перитонита: в брюшной полости 520 мл кровянистой мутноватой жидкости, серозная оболочка на всем протяжении тонкого отдела кишечника и восходящего, поперечного ободочных отделов толстого кишечника багрового цвета.

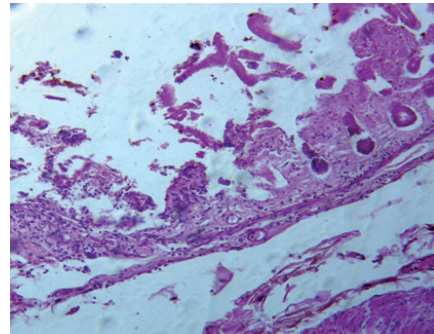
Определяются признаки полиорганной недостаточности, макроскопическая картина характерна для отека головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, при микроскопическом исследовании в головном мозге констатируется перичеллюлярный и периваскулярный отек.

Таким образом, на основании анализа данных медицинской документации и результатов секционного исследования установлено, что основной причиной смерти является атеросклеротическая гангрена дистальной части тощей, всей подвздошной, слепой, восходящей ободочной кишки, осложненная разлитым серозно-геморрагическим перитонитом с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, которую следует считать непосредственной причиной смерти пациента. У врачей терапевтического и хирургического профиля должна быть настороженность в плане высокого риска развития некротических изменений тонкого и тол-

А



Б



В

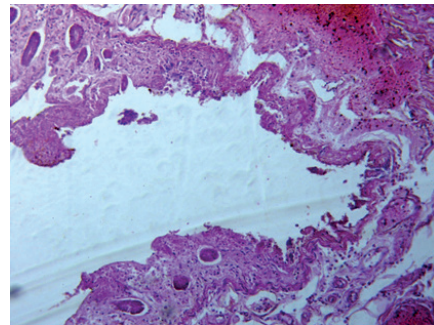


Рис. 1 А. Тромбы в мезентериальных сосудах; Б, В. Некротические участки толщи стенки кишечника. Окраска гематоксилином и еозином, $\times 400$.

стого кишечника на фоне прогрессирующего течения атеросклероза. С целью профилактики данного осложнения у пациентов имеется несомненная целесообразность раннего назначения современных гиполипидемических средств с одновременным применением препаратов, подавляющих агрегационную активность тромбоцитов.

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

Литература/References

- Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg*. 2008;95(10):1245-51. doi:10.1002/bjs.6319.
- Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38. doi:10.1186/s13017-017-0150-5.
- Kirkpatrick AW, McBeth PB, Ball CG. Mesenteric ischemia, intra-abdominal hypertension, and the abdominal compartment syndrome. *Plast Surg (Oakv)*. 2016;24(1):9-10. doi:10.4172/plastic-surgery.1000950.
- Mensink PB, Moons LM, Kuipers EJ. Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms. *Gut*. 2011;60(5):722-37. doi:10.1136/gut.2009.199695.
- Novo G, Fazio G, Visconti C, et al. Atherosclerosis, degenerative aortic stenosis and statins. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):115-21. doi:10.2174/138945011793591545.

Эпигенетика ожирения

Драпкина О. М., Ким О. Т.

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

Патофизиология ожирения чрезвычайно сложна и включает в себя изменения пищевого поведения, генетические и эпигенетические факторы, воздействие факторов окружающей среды и многое другое. На сегодняшний день ~40 генетических полиморфизмов связаны с ожирением и распределением жира. Однако, поскольку эти варианты не в полной мере объясняют наследственность ожирения, необходимо рассмотреть другие варианты, такие как эпигенетические изменения. Эпигенетические модификации влияют на экспрессию генов без фактического изменения последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, воздействие окружающей среды в критические периоды развития может повлиять на профиль эпигенетических меток и привести к ожирению. Более глубокое понимание эпигенетических механизмов, лежащих в основе ожирения, может помочь в профилактике, основанной на изменениях образа

жизни. Данный обзор сфокусирован на роли эпигенетических модификаций в развитии ожирения и ассоциированных с ним состояний.
Ключевые слова: ожирение, эпигенетика, генетика, метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/07-2020

Получена рецензия 31/08-2020

Принята к публикации 16/10-2020



Для цитирования: Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2632. doi:10.15829/1728-8800-2020-2632



Epigenetics of obesity

Drapkina O. M., Kim O. T.

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

The pathophysiology of obesity is complex and includes changes in eating behavior, genetic, epigenetic, environmental factors, and much more. To date, ~40 genetic polymorphisms are associated with obesity and fat distribution. However, since these options do not fully explain the inheritance of obesity, other options, such as epigenetic changes, need to be considered. Epigenetic modifications affect gene expression without changing the deoxyribonucleic acid sequence. In addition, environmental exposure during critical periods of development can affect the epigenetic tags and lead to obesity. A deeper understanding of the epigenetic mechanisms underlying obesity can aid in prevention based on lifestyle changes. This review focuses on the role of epigenetic modifications in the development of obesity and related conditions.

Key words: obesity, epigenetics, genetics, deoxyribonucleic acid methylation.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 12/07-2020

Revision Received: 31/08-2020

Accepted: 16/10-2020

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Epigenetics of obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2632. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2632

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМТ — индекс массы тела, мРНК — матричная РНК, РНК — рибонуклеиновая кислота, FTO — ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, GWAS — полно-геномный поиск ассоциаций.

“Генетика предполагает,
а эпигенетика располагает”.
Питер Медавар, нобелевский лауреат

Введение

За последние 50 лет распространенность ожирения во всем мире возросла до масштабов пандемии, к 2030г в мире прогнозируется ~2,16 млрд лиц

с избыточным весом и 1,12 млрд с ожирением [1]. Ожирение представляет собой глобальное бремя, связанное с повышенным риском сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и повышением риска смерти [2, 3].

Несмотря на множество исследований и мер, направленных на сокращение бремени ожирения с помощью диет, физических упражнений, обуче-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87, (747) 137-67-34

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

ния, бариатрической хирургии и лекарственной терапии, эффективных долгосрочных решений этой проблемы до сих пор не существует [4].

В то время как очень небольшая доля случаев ожирения обусловлена моногенными причинами, увеличение распространенности многофакторного ожирения за последние 50 лет, вероятно, обусловлено сложным взаимодействием факторов окружающей среды и индивидуальной генетической предрасположенности. Изменения микробиома кишечника, инфекционные процессы, нарушения сна, ассоциативное спаривание лиц с ожирением, внутриутробные воздействия, возраст матери в момент рождения ребенка, длительность грудного вскармливания, побочные эффекты лекарственных препаратов, изменчивость окружающей среды, а также эпигенетические изменения считаются факторами, вносящими свой вклад в развитие ожирения [4, 5].

Доказательства, полученные в ходе исследований семей, близнецов и приемных детей в этнически разнообразных популяциях, выявили наследуемость индекса массы тела (ИМТ) в 70-80% случаев [6-9]. В последнее десятилетие эффективным инструментом для выявления новых генов и локусов, ответственных за развитие ожирения, стал полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) [10, 11]. GWAS позволил получить новые сведения о генетике ожирения, однако ограничение в понимании генетического вклада связано с большой долей необъяснимой вариабельности ИМТ, поскольку идентифицированные однонуклеотидные полиморфизмы в совокупности объ-

ясняют <3-5% наблюдаемой изменчивости [10, 12]. В последнее время собрано большое количество данных о том, что вариабельность массы тела обусловлена индивидуальной изменчивостью, связанной с взаимодействием генов с окружающей средой, т.е. так называемыми эпигенетическими факторами. В свою очередь, негенетические факторы (питание, физические упражнения или иные меры по снижению веса) вызывают динамические изменения в эпигенетических сигнатурах, модулирующих активность генов [12-14].

Одной из конечных целей терапии ожирения в будущем является определение профиля риска индивидуума на основе комбинации генетических и негенетических факторов для прогнозирования развития ожирения и сопутствующих заболеваний и оценки ответа на лечение [15].

Виды эпигенетических изменений

Под понятием “эпигенетическая изменчивость” или “эпигенетика” подразумеваются функционально значимые изменения в геноме, не связанные с изменением нуклеотидной последовательности, но влияющие на экспрессию гена по принципу “включено/выключено”. Эпигенетические изменения являются причиной, по которой клетки организма, содержащие одну и ту же дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), отличаются друг от друга [15].

Различные эпигенетические механизмы, которые опосредуют многообразие профилей экспрессии генов в клетках одного и того же организма, представлены на рисунке 1. Самым частым эпиге-

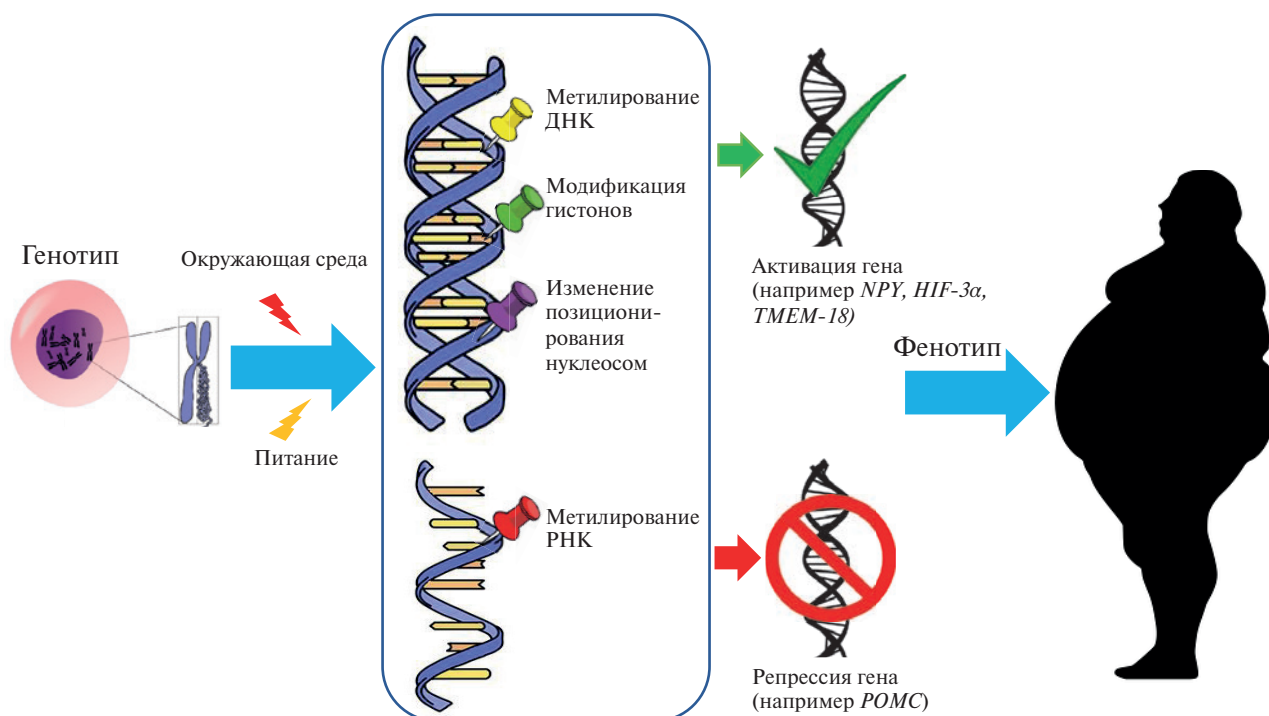


Рис. 1 Эпигенетические мутации в развитии ожирения.

нетическим изменением является метилирование ДНК — присоединение метильной группы (CH_3) к цитозину ДНК. При метилировании ДНК в промоторе гена подавляется транскрипция этого гена. У млекопитающих метилирование ДНК связано с такими процессами как геномный импринтинг, инактивация X-хромосомы, старение и канцерогенез [16].

К распространенным эпигенетическим изменениям относится и модификация гистонов. Гистоны представляют собой обширный класс ядерных белков, участвующих в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции процессов транскрипции, репликации и репарации. Они подвергаются посттрансляционным модификациям, которые изменяют их взаимодействие с ДНК и ядерными белками. Гистоны имеют длинные хвосты, выступающие из нуклеосомы, которые могут быть модифицированы в нескольких местах. Модификации хвоста гистона включают метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др. Ядро гистонов также может быть модифицировано. Модификации гистонов ассоциируются с такими биологическими процессами как мейоз, стресс, клеточное старение и канцерогенез [17].

Различные рибонуклеиновая кислота (РНК)-опосредованные процессы являются ключевыми регуляторами экспрессии генов, стабильности генома и защиты от чужеродных генетических элементов. К примеру, в 2011г было доказано, что метилирование матричной РНК (мРНК) играет важную роль в гомеостазе энергозатрат у человека [18].

Прионы — особые белковые частицы, ответственные за развитие ряда инфекционных заболеваний, обладают способностью каталитически преобразовывать нативный белок в инфекционное конформационное состояние, поэтому их можно рассматривать как эпигенетических агентов, способных вызывать фенотипические изменения без модификации генома [19].

Геномы эукариот содержат многочисленные нуклеосомы — комплексы ДНК и белков гистонов. Положение нуклеосом не случайно и определяет доступность ДНК для воздействия регуляторных белков. Было показано, что промоторы, активные в разных тканях, имеют разные особенности позиционирования нуклеосом [20]. Эти особенности определяют различия в экспрессии генов и дифференциации клеток. Было доказано, что, по крайней мере, некоторые нуклеосомы сохраняются в сперматозоидах, что говорит о некоторой наследуемости их позиционирования. В исследовании, выполненном под руководством Teif VB, et al. (2014), были обнаружены связи между позиционированием нуклеосом и такими эпигенетическими факторами, как метилирование и гидроксиметилирование ДНК [21].

Взаимодействие “ген-окружающая среда”

В настоящее время хорошо изучены причины синдромального и несиндромального моногенного ожирения, такие как синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, врожденный дефицит лептина и многие другие. Однако их вклад в распространенность ожирения в общей популяции весьма невелик. У большинства людей развивается многофакторное ожирение, объясняющееся взаимодействием между локусами, каждый из которых вносит небольшой вклад в повышение ИМТ, и нездоровой окружающей средой [22, 23].

Последние достижения в области геномных исследований продемонстрировали, что локусы, связанные с ожирением, несут гены, участвующие в путях, влияющих на нейроцепи регуляции аппетита и сытости, секрецию и действие инсулина, адипогенез, энергетический и липидный обмен [10, 24-27].

Роль совокупности генетических факторов и факторов окружающей среды была изучена в многочисленных генетических и эпидемиологических исследованиях. За последнее десятилетие появилось большое количество работ, нацеленных на изучение взаимодействия генов с окружающей средой. Основное внимание было уделено анализу ассоциаций между полиморфизмами, связанными с ожирением, и другими факторами, такими как возраст, пол, физическая активность, диета, социально-экономический и образовательный статус и этническая принадлежность. Например, было показано, что физическая активность снижает генетическую предрасположенность к ожирению при мутациях в гене *FTO*, кодирующего белок, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на скорость метаболизма, а также при комбинации из 12 полиморфизмов, связанных с ожирением [27, 28]. Кроме того, были тщательно изучены пищевые привычки в контексте взаимодействия генов с окружающей средой. В NHS (Nurses' Health Study), HPFS (Health Professionals Follow-Up Study) и WGHS (Women's Genome Health Study) было показано, что генетические ассоциации с ожирением, основанные на 32 вариантах ИМТ, были более выраженными у субъектов с более высоким потреблением подслащенных напитков [28]. Аналогичным образом, в тех же группах генетическая связь с ожирением была более выраженной при высоком потреблении жареной пищи [28]. Исследование, описывающее взаимодействие *FTO* с физической активностью, продемонстрировало, что генетически детерминированная предрасположенность к увеличению массы тела ассоциирована с малоподвижным образом жизни, значительным количеством часов просмотра телевизора и с низкой физической активностью [29]. Было показано, что отдельные полиморфизмы *FTO* взаимодействуют с характером

ром питания: к примеру, диета с высоким содержанием белка оказывала благотворное воздействие на потерю веса и способствовала улучшению состава тела у носителей мутантного *FTO* в аллеле rs1558902 [31]. Кроме того, субъекты с аллелем *FTO* rs9939609A достигли лучшего метаболического результата после потери веса на диете с низким содержанием жира [30].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что неблагоприятные последствия генетической предрасположенности к ожирению могут быть компенсированы изменениями поведения [31]. Дальнейшие исследования в области взаимодействия генов с окружающей средой позволят глубже проникнуть в молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимодействия “ген-окружающая среда”, что необходимо для оптимизации лечения и поиска мишеней для более эффективных целевых вмешательств в рамках борьбы с ожирением.

Следует признать, что взаимодействия “ген-окружающая среда” вряд ли будут вносить значительный вклад в прогнозирование риска развития ожирения и сопутствующих заболеваний [32]. Однако они могут объяснить некоторые пробелы в области наследования эпигенетических меток как потенциальных посредников [33]. Эпигенетические модификации, вероятно, можно рассматривать как один из факторов в риске развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Эпигенетические мутации и их роль в развитии ожирения

В последние годы в многочисленных исследованиях анализировалось метилирование ДНК и его потенциальная связь с распространением и характером ожирения. Так Dick KJ, et al. (2014) [34] показали, что повышенное метилирование гена *HIF-3α*, кодирующего фактор, индуцирующий гипертрофию белой жировой ткани, хроническое воспаление и инсулинорезистентность, положительно коррелирует с более высоким ИМТ; позже эта связь была воспроизведена в других исследованиях [35, 36]. Также были выявлены значимые корреляции между уровнем метилирования нескольких генов, ответственных за метаболизм инсулина и глюкозы и адипогенез, с одной стороны, и ИМТ и такими характеристиками распределения жировой ткани, как окружность талии и отношение окружности талии к окружности бедер, с другой [37–39].

Другие исследователи сообщали о значительных различиях в метилировании генов, связанных с клеточным ростом и пролиферацией, иммунитетом и воспалением, а также метаболизмом липидов в зависимости от наличия у пациента метаболического синдрома [40–42]. В большинстве исследований, помимо анализа изменений метилирования ДНК, изучались различия в экспрессии мРНК, свидетельствующие о наличии тесной связи между

изменениями метилирования и трансляцией гена. Тем не менее, следует отметить, что далеко не все наблюдаемые различия в метилировании приводят к изменению экспрессии генов. Вследствие этого сложно сделать окончательные выводы о том, являются ли изменения в клинических переменных, связанных с ожирением, причиной или следствием эпигенетических модификаций [13, 14, 43].

Многочисленные исследования дают представление о метилировании ДНК, способствующем развитию ожирения и метаболического синдрома, через пути, связанные с пищевым поведением, циркадными ритмами и метаболизмом липидов. Например, адипокины лептин и адипонектин опосредуют чувство голода и сытости, а метилирование ДНК этих генов как было показано, связано с увеличением ИМТ и повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [44]. Интересно, что гены, ответственные за развитие моногенного ожирения, также подвержены эпигенетическим изменениям, играющим роль в возникновении мультифакториального ожирения [45, 46].

Выявленные изменения метилирования гена *POMC*, кодирующего проопиомеланокортин — полипептид, регулирующий пищевое поведение, — были связаны с более высоким ИМТ [47]. Кроме того, нормализация ИМТ связана с повышенным метилированием гена проопиомеланокортина, но с более низкими уровнями метилирования гена, кодирующего орексигенный фактор нейрпептид Y [48].

Еще одним важным механизмом, связанным с ожирением, является циркадный ритм, где гены *CLOCK*, *PER2* и *BMAL1* ответственны за 24-часовой ритм, лежащий в основе физиологических процессов. Различия в метилировании важных циркадных генов, были обнаружены у худых и тучных взрослых и детей [48–50].

Было показано, что поступление различных питательных веществ коррелирует с метилированием ДНК различных генов, связанных с ожирением, *TNFA*, *LEP*, *MCHR1* и др., и циркадных генов [15]. Метилирование этих генов было связано с увеличением потребления белка и снижением потребления углеводов матерью во время беременности, а также с продолжительностью грудного вскармливания [51–53]. Большинство из вышеперечисленных генов играют роль в метаболизме липидов. Предполагается, что 1) липиды индуцируют динамические изменения метилирования ДНК и 2) изменения метилирования ДНК влияют на метаболизм липидов. Это подтверждается исследованиями, показавшими связь уровня липидов крови с метилированием ДНК во всем геноме и с транскрипцией генов, участвующих в метаболизме липидов, таких как *ADIPOQ*, *FABP4*, *FABP5*, *LPL*, *SCD*, *PLIN1*, *CIDEA* и *PPARG* [54, 55].

Метилирование ДНК некоторых генов существенно коррелирует с изменениями в скорости метаболизма и характере распределения жировой ткани [56, 57]. Большинство исследований указывают на то, что изменения метилирования ДНК в висцеральной жировой ткани имеют решающее значение для неблагоприятного метаболического исхода в отношении заболеваний, ассоциированных с ожирением [56-58]. Например, метилирование ДНК в промоторной области гена *TMEM-18*, связанного с ожирением и сахарным диабетом, выше в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной жировой тканью [58]. Метилирование специфических генов висцеральной жировой ткани также связано с параметрами распределения жира, а также с неблагоприятными нарушениями в метаболизме глюкозы, как показано для гена, кодирующего субстрат инсулинового рецептора 1-го типа *IRS1* (insulin receptor substrate 1) [59]. Эти данные демонстрируют, что генные специфические различия метилирования ДНК подкожной и висцеральной жировой ткани вносят вклад в патофизиологию ожирения и подчеркивают важность тканеспецифичной регуляции генов.

Многочисленные интервенционные исследования, посвященные изучению влияния физической активности или потери веса в результате бариатрической операции на метилирование ДНК, подтверждают корреляцию клинических переменных с эпигенетическими метками. В исследовании 2018г сообщалось о изменениях метилирования ДНК скелетных мышц в генах семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (*PPARGC1A* и *PPARG*) после физической нагрузки [60]. В другом исследовании наблюдали значительное улучшение показателей липидного обмена и повышенное содержание митохондрий в миотубах мышц человека после 12 нед. интенсивной тренировки на выносливость и силу у мужчин с различным ИМТ. В этом же исследовании было обнаружено снижение экспрессии мРНК *IRS1* и повышение уровня метилирования ДНК в ответ на физические нагрузки в культивируемых миотубах мышц человека [61]. Bajreui S, et al. (2017) представили доказательства того, что, подобно наблюдаемой эпигеномной изменчивости в скелетных мышцах, физические упражнения вызывают изменения метилирования ДНК в жировой ткани человека [62]. Примечательным является тот факт, что после кратковременной тренировки на выносливость наблюдается значительное изменение профиля метилирования ДНК в генах, ответственных за развитие мозга потомства [63].

Результаты бариатрической хирургии также свидетельствуют об эпигеномных изменениях, связанных с улучшением метаболического здоровья. Уровни метилирования ДНК-промотора в скелетных мышцах в генах *PPARGC1A* и *PDK4* после операции по шунтированию желудка были восстановлены до уровней, сопоставимых с лицами без ожирения [64]. Сообщалось также о дифференцированных изменениях метилирования ДНК в нескольких генах в жировой ткани после операции шунтирования желудка [65]. Примечательно, что, сравнение совокупности всей последовательности метилированной ДНК братьев и сестер, родившихся до или после бариатрической операции у матери, показало большое количество дифференциально метилированных генов, важных для передачи сигналов рецепторов инсулина и лептина. Эти данные позволяют полагать, что потеря веса у матери может повлиять на массу тела потомства [66]. Более того, другие данные показывают четкие доказательства эпигеномных изменений в сперматозоидах человека, которые значительно изменяются после потери веса [67].

Заключение

Профилактика и лечение ожирения сопряжены с трудностями, поскольку взаимосвязь биологических факторов риска с ожирением ясна не до конца. Эпигенетические модификации могут переводить действие факторов окружающей среды и поведения в индивидуальные биологические реакции, способствующие развитию ожирению и ассоциированным с ним заболеваниям. Однако то, каким образом привычки и предпочтения в еде и физическая активность влияют на экспрессию генов посредством эпигенетических механизмов, и как эти сведения можно применить на практике, остается пока не ясным. Задачи будущих исследований состоят в том, чтобы выяснить:

- 1) вызвана ли значительная изменчивость ИМТ изменением профиля экспрессии генов-кандидатов моногенного ожирения,
- 2) взаимодействуют ли однонуклеотидные полиморфизмы, выявленные GWAS, с эпигенетическими модификациями “ген-окружающая среда”,
- 3) могут ли использоваться эпигенетические модификации в качестве биомаркеров для прогнозирования риска развития ожирения и ответа на терапию.

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

Литература/References

- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7. doi:10.1038/ijo.2008.102.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028-37. doi:10.1001/jama.298.17.2028.
- Wedell-Neergaard AS, Krogh-Madsen R, Petersen GL, et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991. doi:10.1371/journal.pone.0194991.
- González-Muniesa P, Martínez JA. Precision Nutrition and Metabolic Syndrome Management. *Nutrients*. 2019;11(10):2411. doi:10.3390/nu11102411.
- Katzmarzyk PT, Pérusse L, Rao DC, Bouchard C. Familial risk of overweight and obesity in the Canadian population using the WHO/NIH criteria. *Obes Res*. 2000;8(2):194-7. doi:10.1038/oby.2000.2.
- Koeppe-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):838-44. doi:10.1038/sj.ijo.0801589.
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(6):501-6.
- Fesinmeyer MD, North KE, Ritchie MD, et al. Genetic risk factors for BMI and obesity in an ethnically diverse population: results from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *Obesity*. 2013;21(4):835-46. doi:10.1002/oby.20268.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
- Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-96. doi:10.1038/nature14132.
- Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641-9. doi:10.1093/hmg/ddy271.
- Keller M, Hopp L, Liu X, et al. Genome-wide DNA promoter methylation and transcriptome analysis in human adipose tissue unravels novel candidate genes for obesity. *Mol Metab*. 2016;6(1):86-100. doi:10.1016/j.molmet.2016.11.003.
- Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*. 2017;541(7635):81-6. doi:10.1038/nature20784.
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.007.
- Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM, et al. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69(1):41-9. doi:10.1016/j.maturitas.2011.02.018.
- Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23-38. doi:10.1038/npp.2012.112.
- Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011;21(3):381-95. doi:10.1038/cr.2011.22.
- Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011;7(12):885-7. doi:10.1038/nchembio.687.
- Manjrekar J. Epigenetic inheritance, prions and evolution. *J Genet*. 2017;96(3):445-56. doi:10.1007/s12041-017-0798-3.
- Serizay J, Dong Y, Jänes J, et al. Tissue-specific profiling reveals distinctive regulatory architectures for ubiquitous, germline and somatic genes. *BioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.20.958579.
- Teif VB, Beshnova DA, Vainshtein Y, et al. Nucleosome repositioning links DNA (de)methylation and differential CTCF binding during stem cell development. *Genome Res*. 2014;24(8):1285-95. doi:10.1101/gr.164418.113.
- Ho EV, Klenotich SJ, McMurray MS, Dulawa SC. Activity-Based Anorexia Alters the Expression of BDNF Transcripts in the Mesocorticolimbic Reward Circuit. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166756. doi:10.1371/journal.pone.0166756.
- Boender AJ, van Rozen AJ, Adan RA. Nutritional state affects the expression of the obesity-associated genes *Etv5*, *Faim2*, *Fto*, and *Negr1*. *Obesity*. 2012;20(12):2420-5. doi:10.1038/oby.2012.128.
- Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, et al. Genetic variation near *IRS1* associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet*. 2011;43(8):753-60. doi:10.1038/ng.866.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94. doi:10.1126/science.1141634.
- Baik I, Shin C. Interactions between the *FTO* rs9939609 polymorphism, body mass index, and lifestyle-related factors on metabolic syndrome risk. *Nutr Res Pract*. 2012;6(1):78-85. doi:10.4162/nrp.2012.6.1.78.
- Li S, Zhao JH, Luan J, et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010;7(8):e1000332. doi:10.1371/journal.pmed.1000332.
- Qi Q, Qi L. Sugar-sweetened beverages, genetic risk, and obesity. *N Engl J Med*. 2013;368(3):286-7. doi:10.1056/NEJMc1213563.
- Zhang X, Qi Q, Zhang C, et al. *FTO* genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*. 2012;61(11):3005-11. doi:10.2337/db11-1799.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with rs9939609 gene variant. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(8):663-8. doi:10.1002/dmrr.2323.
- Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Med Genomics*. 2015;8(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1755-8794-8-S1-S2.
- Aschard H, Chen J, Cornelis MC, et al. Inclusion of gene-gene and gene-environment interactions unlikely to dramatically improve risk prediction for complex diseases. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):962-72. doi:10.1016/j.ajhg.2012.04.017.
- Kaprio J. Twins and the mystery of missing heritability: the contribution of gene-environment interactions. *J Intern Med*. 2012;272(5):440-8. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02587.x.
- Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2014;383(9933):1990-8. doi:10.1016/S0140-6736(13)62674-4.
- Richmond RC, Sharp GC, Ward ME, et al. DNA Methylation and BMI: Investigating Identified Methylation Sites at *HIF3A* in a Causal Framework. *Diabetes*. 2016;65(5):1231-44. doi:10.2337/db15-0996.
- Pfeiffer S, Krüger J, Maierhofer A, et al. Hypoxia-inducible factor 3A gene expression and methylation in adipose tissue is related

- to adipose tissue dysfunction. *Sci Rep*. 2016;6:27969. doi:10.1038/srep27969.
37. Dahlman I, Sinha I, Gao H, et al. The fat cell epigenetic signature in post-obese women is characterized by global hypomethylation and differential DNA methylation of adipogenesis genes. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(6):910-9. doi:10.1038/ijo.2015.31.
38. Voisin S, Almén MS, Zheleznyakova GY, et al. Many obesity-associated SNPs strongly associate with DNA methylation changes at proximal promoters and enhancers. *Genome Med*. 2015;7:103. doi:10.1186/s13073-015-0225-4.
39. Rönn T, Volkov P, Gillberg L, et al. Impact of age, BMI and HbA_{1c} levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood. *Hum Mol Genet*. 2015;24(13):3792-813. doi:10.1093/hmg/ddv124.
40. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, et al. Genetic regulation of differentially methylated genes in visceral adipose tissue of severely obese men discordant for the metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;184:1-11.e2. doi:10.1016/j.trsl.2017.01.002.
41. Allum F, Shao X, Guénard F, et al. Characterization of functional methylomes by next-generation capture sequencing identifies novel disease-associated variants. Version 2. *Nat Commun*. 2015;6:7211. doi:10.1038/ncomms8211.
42. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, et al. Differential methylation in visceral adipose tissue of obese men discordant for metabolic disturbances. *Physiol Genomics*. 2014;46(6):216-22. doi:10.1152/physiolgenomics.00160.2013.
43. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003572. doi:10.1371/journal.pgen.1003572.
44. Houde AA, Légaré C, Biron S, et al. Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. *BMC Med Genet*. 2015;16:29. doi:10.1186/s12881-015-0174-1.
45. Millington GW. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4:18. doi:10.1186/1743-7075-4-18.
46. Kuehnen P, Mischke M, Wiegand S, et al. An Alu element-associated hypermethylation variant of the POMC gene is associated with childhood obesity. *PLoS Genet*. 2012;8(3):e1002543. doi:10.1371/journal.pgen.1002543.
47. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept*. 2013;186:1-6. doi:10.1016/j.regpep.2013.06.012.
48. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, et al. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int*. 2012;29(9):1180-94. doi:10.3109/07420528.2012.719967.
49. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. Prediction of Blood Lipid Phenotypes Using Obesity-Related Genetic Polymorphisms and Lifestyle Data in Subjects with Excessive Body Weight. *Int J Genomics*. 2018;2018:4283078. doi:10.1155/2018/4283078.
50. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, et al. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiol Int*. 2018;35(7):969-81. doi:10.1080/07420528.2018.1446021.
51. Hjort L, Jørgensen SW, Gillberg L, et al. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics*. 2017;9:40. doi:10.1186/s13148-017-0340-8.
52. Obermann-Borst SA, Eilers PH, Tobin EW, et al. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the LEPTIN gene in very young children. *Pediatr Res*. 2013;74(3):344-9. doi:10.1038/pr.2013.95.
53. Drake AJ, McPherson RC, Godfrey KM, et al. An unbalanced maternal diet in pregnancy associates with offspring epigenetic changes in genes controlling glucocorticoid action and foetal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):808-15. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04453.x.
54. Braun KVE, Dhana K, de Vries PS, et al; BIOS consortium, Hofman A, Hu FB, Franco OH, Dehghan A. Epigenome-wide association study (EWAS) on lipids: the Rotterdam Study. *Clin Epigenetics*. 2017;9:15. doi:10.1186/s13148-016-0304-4.
55. Dekkers KF, van IJterson M, Sliker RC, et al. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol*. 2016;17(1):138. doi:10.1186/s13059-016-1000-6.
56. Keller M, Kralisch S, Rohde K, et al. Global DNA methylation levels in human adipose tissue are related to fat distribution and glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2374-83. doi:10.1007/s00125-014-3356-z.
57. Keller M, Klös M, Rohde K, et al. DNA methylation of SSPN is linked to adipose tissue distribution and glucose metabolism. *The FASEB J*. 2018;32:6898-910. doi:10.1096/fj.201800528R.
58. Rohde K, Keller M, Klös M, et al. Adipose tissue depot specific promoter methylation of TMEM18. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(8):881-8. doi:10.1007/s00109-014-1154-1.
59. Rohde K, Klös M, Hopp L, et al. IRS1 DNA promoter methylation and expression in human adipose tissue are related to fat distribution and metabolic traits. *Sci Rep*. 2017;7(1):12369. doi:10.1038/s41598-017-12393-5.
60. Fabre O, Ingerslev LR, Garde C, et al. Exercise training alters the genomic response to acute exercise in human adipose tissue. *Epigenomics*. 2018;10(8):1033-50. doi:10.2217/epi-2018-0039.
61. Lund J, Rustan AC, Løvsletten NG, et al. Exercise in vivo marks human myotubes in vitro: Training-induced increase in lipid metabolism. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175441. doi:10.1371/journal.pone.0175441.
62. Bajpeyi S, Covington JD, Taylor EM, et al. Skeletal Muscle PGC1 α -1 Nucleosome Position and -260 nt DNA Methylation Determine Exercise Response and Prevent Ectopic Lipid Accumulation in Men. *Endocrinology*. 2017;158(7):2190-9. doi:10.1210/en.2017-00051.
63. Ingerslev LR, Donkin I, Fabre O, et al. Endurance training remodels sperm-borne small RNA expression and methylation at neurological gene hotspots. *Clin Epigenetics*. 2018;10:12. doi:10.1186/s13148-018-0446-7.
64. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep*. 2013;3(4):1020-7. doi:10.1016/j.celrep.2013.03.018.
65. Sala P, de Miranda Torrinhas RSM, Fonseca DC, et al. Tissue-specific methylation profile in obese patients with type 2 diabetes before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:15. doi:10.1186/s13098-017-0214-4.
66. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, et al. Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans. *Cell Metab*. 2016;23(2):369-78. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.004.
67. Potabattula R, Dittrich M, Schorsch M, Hahn T, Haaf T, El Hajj N. Male obesity effects on sperm and next-generation cord blood DNA methylation. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218615. doi:10.1371/journal.pone.0218615.

Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики

Бубнова М. Г.

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

В обзоре обсуждаются вопросы участия больных ишемической болезнью сердца, перенесших острый инфаркт миокарда и оперативные вмешательства на сосудах сердца, в программах кардиореабилитации (КР) и вторичной профилактики. Рассматриваются проблемы (“барьеры”) невключения больных в реабилитационные программы и причины низкой приверженности этим программам. Обсуждается вклад немедикаментозной терапии в достижения конечных целей КР и вторичной профилактики. Предлагаются разные “направительные” стратегии для вовлечения больных в программы КР и подходы к повышению их приверженности. Особое внимание уделяется роли обучения больных в образовательных “Школах” в рамках реабилитационно-профилактических программ.

Ключевые слова: кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, вторичная профилактика, приверженность, обучение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/07-2020

Получена рецензия 22/07-2020

Принята к публикации 24/08-2020



Для цитирования: Бубнова М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2649. doi:10.15829/1728-8800-2020-2649



Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs

Bubnova M. G.

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

The review discusses the participation of patients with coronary artery disease after acute myocardial infarction and revascularization surgeries in cardiac rehabilitation (CR) and secondary prevention programs. The problems of patients not being included in rehabilitation programs and the reasons for low adherence to these programs are considered. The contribution of non-drug therapy to achievement of CR and secondary prevention goals is discussed. Various strategies are proposed for involving and increasing adherence of patients to CR programs.

Key words: cardiac rehabilitation, coronary artery disease, acute myocardial infarction, secondary prevention, adherence, education.

Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Received: 15/07-2020

Revision Received: 22/07-2020

Accepted: 24/08-2020

For citation: Bubnova M. G. Relevant problems of participation and education of patients in cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2649. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2649

Relationships and Activities: none.

Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КР — кардиореабилитация, КЖ — качество жизни, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ФР — факторы риска, ФТ — физические тренировки.

Кардиореабилитация (КР) и вторичная профилактика — основа стратегии долгосрочного ведения больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Реабилитация связана со вторичной профилактикой в единый неразрывный

комплексный процесс, наиболее полно отвечающий задачам современной медицины. Мероприятия по вторичной профилактике входят в задачу третьего, так называемого поддерживающего этапа КР. Длительная КР обеспечивает эффективность

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942].

вторичной профилактики в стабилизации заболевания, предотвращении последующих сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций, снижении смертности и инвалидизации, улучшении качества жизни (КЖ) больных [2].

В контексте вторичной профилактики реальными задачами комплексной КР являются [1]:

- обучение больных в образовательной “Школе для больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ)/коронарное шунтирование, и их родственников” с целью информирования их о благоприятном влиянии изменений образа жизни и модификации факторов риска (ФР) на течение заболевания и долгосрочную выживаемость;

- вовлечение больных в различные программы физической реабилитации с применением длительных физических тренировок (ФТ) в условиях лечебного учреждения и/или дома;

- психологическая адаптация к наличию хронического заболевания, повышение мотивации пациентов к участию в программах КР и вторичной профилактики.

Современные программы КР и вторичной профилактики основываются на мультидисциплинарном принципе (кардиолог, специалист по лечебной физической культуре, клинический психолог, диетолог и т.д.), что позволяет охватить все стороны жизни больного. Они должны стартовать как можно раньше после острого сосудистого события — на стадии пребывания больного в стационаре. Еще до выписки из стационара больного следует информировать о значимости КР в улучшении клинического состояния и КЖ. При этом продемонстрировать результаты их положительного применения (например, предложив посмотреть видеоролик и т.п.), выяснить проблемы, с которыми больной может столкнуться после выписки, заручиться его согласием на участие в программах КР и ФТ, обучение и прием препаратов, закрепить пути повторного общения с врачом. Больной, перенесший острое сердечно-сосудистое событие и/или оперативные вмешательства на сосудах сердца, после выписки из стационара не должен “выпасть” из поля зрения. Его необходимо направить на этапы КР согласно “дорожной реабилитационной карте”, которую следует составить для каждого пациента. Больные, направляемые на КР, должны быть вовлечены в этот процесс уже в течение первой недели после выписки из стационара [3]. При несоблюдении такого подхода последующие усилия могут быть менее удачными или даже бесполезными.

Показано, что инициация программы КР с включением лечебной физкультуры и началом ФТ в период пребывания больного в клинике — более эффективный путь повышения его приверженности врачебным предписаниям и мотивации на выполнение длительных домашних тренировок [4].

Приверженность программам КР/вторичной профилактики

Проблема низкой приверженности больных рекомендациям врача, методам КР и мерам вторичной профилактики — одна из серьезных проблем и основных причин безуспешности вмешательств, повышенного остаточного риска сердечно-сосудистых осложнений и повторных госпитализаций [2]. Сообщается, что практически 50% пациентов на разных этапах наблюдения нарушают рекомендации врача [5].

Наши надежды на приоритетную эффективность медикаментозного лечения не всегда оправданы. По данным собственного исследования каждый третий пациент с ИБС не связывал прием лекарств с улучшением своего здоровья, а из числа больных (это 65,3%), возлагающих таковые надежды на лекарственную терапию, 61,4% не получили удовлетворения от её применения [6].

Вклад немедикаментозной терапии в успех мультидисциплинарных реабилитационно-профилактических программ нельзя недооценивать. Именно нездоровые поведенческие привычки — курение, избыточное потребление алкоголя, низкая физическая активность, дисбаланс питания и ожирение по данным метаанализа 15 исследований (n=531804, 17 стран, наблюдение — 13,24 года) обуславливали 66% преждевременной общей смертности [7].

В рандомизированном исследовании RESPONSE (Randomized Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists trial) изучали эффективность немедикаментозных мер вторичной профилактики (снижения веса тела, повышения физической активности и отказа от курения) в сочетании с обычной лекарственной терапией у 824 больных после острого коронарного синдрома (ОКС) и/или стентирования [8]. Первичная точка — улучшение качества ≥ 1 факторов, связанных с образом жизни, при отсутствии ухудшения остальных ФР — оценивалась через 12 мес. Только при интенсивном немедикаментозном вмешательстве первичная точка достигалась чаще (у 37% больных vs 26% больных из группы контроля).

В исследовании EUROACTION (European Action “Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme”) больные, работающие с командой диетологов и специалистов по физической реабилитации чаще, чем пациенты, получавшие обычную помощь, к концу года наблюдения достигали цели в коррекции поведенческих ФР: потребления рекомендуемого количества овощей и фруктов — 72% больных vs 35% больных, соответственно (p=0,004), повышения физической активности — 53,8% больных vs 19,6% больных (p=0,002) и достижения целевого уровня артериального давления — 65,3% больных vs 55,5% больных, соответственно (p=0,04) [9].

В исследовании OASIS (Organisation to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes, n=18809) высокая приверженность больных, перенесших ОКС, рекомендуемой диете и советам по повышению ежедневной физической активности приводила к снижению риска развития ОИМ на 48%, инсульта на 54% и общей смертности на 55%, а их отказ от курения — к снижению риска ОИМ на 43% и инсульта на 60% [10].

На современном этапе остро стоит вопрос широкого вовлечения больных в программы КР. Предполагается, что в США к 2022г до 70% больных должны включаться в такие программы. Это позволит ежегодно дополнительно сохранить 25 тыс. жизней и предотвратить 180 тыс. госпитализаций [11]. Это амбициозный план, к которому нужно стремиться и в России.

Даже при хорошо отлаженной системе реабилитационной помощи существует проблема её недостаточной востребованности не только со стороны самих больных, но и врачей. По данным разных авторов количество пациентов, направляемых лечебными учреждениями на КР, в США и странах Европы варьирует от 22 до 73% [3, 11, 12]. По данным регистра ESC-EORP EUROASPIRE V (European Society of Cardiology-EURObservational Research Programme “European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events”) 56% больных ИБС, перенесших ОИМ и реконструктивные операции на коронарных артериях, отказались от участия в программах КР [13]. Особые сложности при получении жизненно важной реабилитационной помощи имеются у пожилых больных, процент участия которых наиболее низкий — от 4 до 12,2% [14].

Сообщается о разном количестве пациентов, прошедших полный курс КР. По данным японских исследователей в течение первого месяца прекращают участие в программах КР до 48% больных [15], тогда как в США только 17% пациентов не проходят курс 3-месячной программы реабилитации [16].

Причины низкого участия и приверженности больных в КР

Каковы причины невысокого процента участия в КР среди тех, кто в ней так нуждается? В исследованиях, направленных на изучение причин отказа больных от участия в программах КР/вторичной профилактики во всех странах были выявлены однотипные проблемы и факторы. Называют такие причины (барьеры) как: коморбидность, пожилой возраст (>65 лет), женский пол, социально-бытовая зависимость, психологические проблемы, низкий уровень образования больного, отсутствие рекомендаций со стороны врача [16-18].

Существенно снижает участие больных в реабилитационных программах непонимание важности

контроля ФР, пользы от участия в образовательных школах и программах ФТ, постоянного приема лекарственной терапии, а также присутствие субъективного ощущения, что это не является необходимым [12]. Отчасти это обусловлено низким уровнем осведомленности больных о болезни и причинах её развития, недостаточной информированностью о собственных показателях здоровья и их нормативах (целевых значениях), определяемых клиническими рекомендациями по вторичной профилактике.

Правильному отношению к своей болезни, мешает плохое понимание пациентами базовых медицинских терминов. Согласно нашим данным, термин “профилактика” — чаще всего понимается больными как “наблюдение у врачей или врача-специалиста” и воспринимается ими пассивно и только как действия со стороны врачей [19]. Лишь 4,3% больных вкладывали в смысл этого слова элемент собственной активности и соотносили этот термин со “здоровым образом жизни”. Каждый второй (52,8%) больной ИБС не понимал сам термин “факторы риска” и только каждый третий (34,2%) пациент трактовал термин “кардиореабилитация” как “восстановление сердечно-сосудистой системы, или работоспособности сердца, после кардиологического заболевания”.

Понимание — ключевое звено в изменении поведения больного. Если нет понимания, то не возникнут убеждения и не изменится поведение пациента. Информированность больных, перенесших ОИМ и/или операции на сосудах сердца, о важности изменения образа жизни без их внутренней мотивации и готовности к этим изменениям не является достаточным аргументом в пользу хорошей приверженности больного реабилитации/лечению [20]. Чтобы изменить свое поведение больной психологически должен пройти несколько этапов: *знание — понимание — убеждение — поведение*.

Несформировавшаяся мотивация — основная и сложно преодолеваемая причина низкой заинтересованности участия больного в лечебно-профилактических программах и регулярного посещения реабилитационного центра [3, 17, 20]. Мотивация — это стимул, или толчок к целенаправленному действию, вызванный потребностью (биологической или витальной) сохранения жизни в качестве долгосрочной цели. Но мотивация не подкрепляется на уровне ощущений (например, как потребность в лечении с целью уменьшения неприятных симптомов болезни), для её зарождения у больного, особенно негативно настроенного, необходимы особые просветительские и практические действия, подтверждающие пользу реабилитационных воздействий.

Участие в программе контролируемых ФТ, где предполагается постоянный контакт больного с медицинским персоналом, способствует формированию позитивной мотивации и поддержива-

ет готовность пациента выполнять рекомендации врача, контролировать своё состояние и не пропускать занятия по лечебной физкультуре. Доказано, что систематические ФТ, улучшая психологический профиль личности больного, включая депрессию, мотивируют его к изменению и даже отказу от вредных привычек [21, 22].

Мотивация в немалой степени зависит от психологического статуса больного. В исследовании Endo N, et al. (2015) наглядно продемонстрировано, что прием снотворных препаратов и антидепрессантов больными, страдающими тревогой и депрессией, увеличивал их участие в программах КР в 4,14 раза [95% доверительный интервал: 1,07-16,0] и позитивно влиял на приверженность [15]. Улучшение психологического здоровья напрямую связано с повышением мотивации больных и их участием в программах КР.

По данным исследования GREECS (Greek Acute Coronary Syndrome) больные, перенесшие ОКС, часто испытывали чувство одиночества и воздействие производственного и/или домашнего стресса, что приводило к росту фатальных и нефатальных клинических событий [23]. Это согласуется с результатами нашего исследования, показавшего, что больных ИБС часто беспокоили эмоциональные переживания и социальная изоляция: 70% жаловались на хронический стресс, 75,7% на одиночество и 65,7% на отсутствие внимания со стороны членов семьи [6]. При этом 42,9% больных проживали в семье и 30% больных работали и имели возможность общения. В этой связи встает важная, но трудно решаемая проблема обучения родственников больных, а также задача социальной адаптации и поддержки самих больных, выживших после серьезного сосудистого инцидента или оперативного вмешательства.

Отсутствие или низкая социальная поддержка, низкий социально-экономический статус больного — доказанные предикторы низкой приверженности больных программам КР [2, 24]. В ретроспективном исследовании Lemstra ME, et al. (2013) выявлено, что из 66,7% больных, не завершивших программу КР, большую часть составляли больные с низким уровнем дохода (только 4,2% таких больных из всей группы прошли полную программу реабилитации) [25].

В рамках регистра “Wisconsin Cardiac Rehabilitation Outcomes”, включавшего 6874 больных ИБС, целенаправленно изучался вопрос влияния сопутствующих заболеваний/состояний на включение больных в программы КР [12]. Вероятность участия больного в таких программах снижалась при сопутствующей сердечной недостаточности на 60%, сахарном диабете на 42%, симптомах депрессии на 44%, у курящих на 41% и пожилых ≥ 65 лет на 18%. Среди причин низкой приверженности программам КР

фигурировали артериальная гипертония, ожирение, когнитивные нарушения, сидячий образ жизни до сосудистого инцидента [17, 26].

Парадокс, но часто существенное улучшение клинического состояния может стать причиной отказа больных от участия в программах КР. Это наглядно продемонстрировано на когорте больных, успешно перенесших ангиопластику или стентирование [27]. Очевидно, как очень низкий, так и высокий уровень удовлетворённости больного КЖ может быть фактором, снижающим его внутреннюю мотивацию к поведенческому обучению и тренировочным занятиям.

Часто причины непосещения реабилитационных центров на амбулаторном этапе связывали с организацией самого реабилитационного процесса: неудобным расписанием занятий, занятостью пациента на работе, удаленностью от центра реабилитации, отсутствием личного транспорта и времени на дорогу [18, 28]. Установлена отрезная точка оптимальной удаленности от дома до центра реабилитации — это < 1 часа езды [15].

Среди причин, обусловленных организацией системы реабилитации на уровне государственной системы здравоохранения, в большинстве стран лидировали: отсутствие реабилитационных центров/отделений или их низкая доступность, дефицит квалифицированных кадров, а также проблемы финансирования реабилитационных программ [18, 24].

Подходы к повышению приверженности и эффективности программ КР

Важным остается вопрос: Как можно увеличить участие и приверженность больных программам КР/вторичной профилактики? Для решения этого вопроса во всем мире предпринимаются разнообразные подходы. Единое мнение — включение больных в программы КР должно строго мониториться, а посещение больными этих программ четко отслеживаться.

Для привлечения больных в программы КР, особенно на амбулаторном этапе, предлагается воспользоваться разными “направительными” стратегиями: “систематизированная” стратегия основана на использовании автоматизированной информационно-справочной системы лечебного учреждения, содержащей информацию о госпитализированных больных; “коммуникационная” стратегия базируется на контакте лечебного учреждения с органами здравоохранения, включая контакты членов кардиокоманды с каждым больным для координации процесса его направления на КР после выписки из стационара; “комбинированная систематизированная/коммуникационная” стратегия содержит принципы двух стратегий, а также “другие” стратегии, например, письма больным с материалами образовательного и мотивационного характера и т.п. [3, 12, 29].

По данным Grace S, et al. (2011) именно “комбинированная систематизированная/коммуникационная” стратегия в наибольшей степени позволяет добиваться успеха и увеличить направление больных на КР до 86%, при применении только “систематизированной” стратегия — до 70% и только “коммуникационной” стратегии — до 59% vs 32% при обычном подходе; при этом процент включенных больных в КР может достигать 74, 61, 51 и 29%, соответственно [3].

Очень важно как можно раньше после выписки больного провести телефонное интервьюирование, мотивационное консультирование или визит медперсонала к нему домой [29]. Если удастся, в т.ч. такими методами, в течение 10 сут. после выписки настроить больного на реабилитацию, то количество, вовлеченных в программы КР, возрастает в 1,56 раза (95% доверительный интервал: 1,03–2,37; $p=0,022$) [30]. Важно помнить, что задержка на 1 день старта кардиореабилитационной программы на ~1% уменьшает вероятность участия в ней больных [11, 30].

Один из подходов — это формирование максимально удобных и доступных для больных организационных форм кардиореабилитационной помощи и методов их финансирования [29]. Определено, что гибкость графика работы учреждения (и реабилитационной команды) в предоставлении удобного времени больным для выполнения программ КР (раннее утро, полдень, часы после работы или в выходные дни) увеличивает число включенных до 10%, хотя при этом финансовые затраты на реабилитацию могут вырасти [20].

Телемедицина — одно из перспективных направлений развития КР (телереабилитации) и новый путь решения текущих проблем вторичной профилактики [31]. Повысить доступность реабилитационного лечения можно через вовлечение больных в программы домашней реабилитации (home-based cardio-rehabilitation) [32]. Сейчас вполне доступны компактные индивидуальные тренажеры, устройства в виде миниатюрных измерений артериального давления и частоты пульса, которые можно использовать для контроля тренировочного процесса в домашних условиях.

По данным некоторых исследователей эффективность программ КР в домашних условиях хорошая и сравнима с результатами контролируемой КР в условиях реабилитационного центра [29, 32]. Высказывается и противоположное мнение: приверженность к тренировочным занятиям дома достоверно ниже вследствие большего числа существующих “барьеров” [33]. Эффективность домашних ФТ также ниже контролируемых из-за частого нарушения больными их регулярности [33].

Анализ результатов собственного исследования показал, что приверженность к выполнению ФТ дома существенно зависит от выбора и внутренней мо-

тивации больных [4]. Вот почему пациенты, включаемые в домашние программы КР, должны иметь высокую мотивацию и поддержку, а также уметь пользоваться телемедицинскими технологиями [34].

Эффективные программы домашней КР основываются на коммуникациях больного с мультикомандой при строгом контроле его клинического состояния и выполняемых тренировок с помощью современных технологий (интернета, смартфона) [35]. Руководство домашними ФТ по индивидуальной программе, которую определяет лечащий врач, предполагает телемониторирование электрокардиограммы, еженедельные контрольные звонки или e-mail оповещения. Это важно, поскольку даже у больных, успешно завершивших программу физической реабилитации в условиях учреждения и с высокой внутренней мотивацией к самостоятельному продолжению тренировочных занятий, приверженность с течением времени снижается [4, 36].

Самый уязвимый период, ассоциированный с наибольшим прекращением занятий домашними ФТ, начинается через 6 мес.: в исследованиях Бубновой М. Г., Аронова Д. М. и др. (2014) [4] — это 39% больных, по данным Jones M, et al. (2007) — это 50% больных [37]. Reid RD, et al. (2006), изучая динамику физической активности у 782 больных ИБС, выписанных из стационара, показали снижение её уровня в среднем на 10% (это ~300 ккал/нед. или потеря 70 мин ходьбы в нед.) в период от 2 до 6 мес. независимо от участия или неучастия их в программе КР [38]. Очевидно, в определенные временные отрезки следует интенсифицировать контроль проводимых реабилитационных мероприятий через визит больного к врачу, телефонный звонок, web-сайт и т.п., провести повторное мотивационное интервьюирование с целью целенаправленного влияния на мотивацию больного.

В одном из обзоров Cochrane (2016г) показана эквивалентная эффективность КР в домашних условиях и реабилитационном центре в улучшении клинического состояния, КЖ и исходов, но только у больных после ОИМ и/или реваскуляризации миокарда с низким риском или у больных с сердечной недостаточностью [32].

Эксперты американских научных сообществ в рекомендациях 2019г предлагают более активно переходить к амбулаторной реабилитации в домашних условиях, начиная со второго этапа КР, в первую очередь, у пациентов стабильных и низкого сердечно-сосудистого риска [29]. Самостоятельно могут тренироваться пациенты, живущие далеко от реабилитационного центра, чьи личные обстоятельства и требования на работе несовместимы с КР в предлагаемых центрах [2, 29].

Оптимальной формой для третьего амбулаторного этапа КР является гибридный вариант, т.е. первоначальное участие больных в контролируемых

программах КР/ФТ в условиях лечебного учреждения на фоне самостоятельных домашних тренировок в дни, свободные от занятий в реабилитационном центре, а далее полный переход на домашние ФТ с телемониторированием [4, 39]. Больные, исходно завершившие на амбулаторном этапе контролируемые ФТ в условиях лечебного учреждения, чаще демонстрировали высокую приверженность самостоятельному выполнению тренировок дома, что можно объяснить их лучшей мотивацией [4, 37].

Независимо от типа организационной формы КР для получения максимального результата от проводимых реабилитационно-профилактических мероприятий требуется личный контакт больного с кардиореабилитационной командой.

В целях достижения стратегических целей КР и вторичной профилактики, формирования позитивного отношения к заболеванию и лечению необходимо целенаправленное обучение больных в рамках образовательных Школ или консультирования [40].

Предлагается более широко использовать дистанционную форму обучения — online программы с применением персональных компьютеров и смартфонов [41]. Важно доходчиво и понятно разъяснить пациенту целесообразность изменения поведенческих факторов, поддержания здорового образа жизни, эффективность и безопасность предлагаемых реабилитационно-профилактических мероприятий. Пациент должен осознавать свои проблемы и важность их решения, быть готовым к изменению. С больными следует всесторонне обсуждать эти проблемы, принимать совместные решения по их преодолению, помогать преодолевать выявленные барьеры и обязательно поощрять при достижении результата (выстроить доверительные отношения “врач-пациент”) [42]. Больной должен стать активным и ответственным участником реабилитационного процесса.

В метаанализе Ghisi GL, et al. (42 публикации из них по 23 рандомизированным контролируемым исследованиям) продемонстрирована хорошая эффективность образовательных программ при ИБС в улучшении осведомленности больных о показателях их здоровья, повышении их физической активности, оздоровлении пищевого поведения и более частом отказе от курения [43].

Данные обзора Cochrane (11 рандомизированных исследований, n=1532) подтвердили, что обучение пациентов в группах (≥ 6 участников в группах) улучшает понимание ими сути заболевания и контроль ФР (снижаются уровни глюкозы, липидов, артериального давления) в течение 12-14 мес. после программы [44]. Доказано улучшение показателей КЖ после обучения больных [45].

В рамках структурированных образовательных занятий в Школе следует обучать больных навыкам правильного и быстрого купирования стенокар-

дии. Это важно, поскольку большая часть больных, страдающих ИБС, часто не знают, как надо вести себя при появлении симптомов сердечного приступа (по нашим данным 62,9% не прибегали к приему нитроглицерина [6]. Включение в реабилитационные программы больных, переживших острое сосудистое событие или оперативное вмешательство, доступных методов самоконтроля/самопомощи повышает их ответственность за своё здоровье, а значит, и мотивационный потенциал [46].

Обсуждая с больным вопросы приверженности программам КР, целесообразно усилить акценты на методы управления стрессом. Известно, что пациенты с хроническими стрессами дома и/или на работе, скрытой депрессией или тревожностью имеют более высокие шансы продолжать курение, принимать нездоровую пищу, вести малоподвижный образ жизни, нерегулярно принимать терапию, что с высокой вероятностью приведет к очередному сердечно-сосудистому событию [47]. По данным ряда исследований именно снижение уровня тревожности и стресса большинство больных считает приоритетным в улучшении собственного здоровья [6, 48]. КР с применением ФТ рассматривается как эффективное средство снижения симптомов тревожности и стресса у больных [48]. Очевидно, у больных ИБС следует оценивать социально-психологические факторы, выявлять проблемы в эмоционально-психологической сфере и привлекать для их решения клинических психологов и психотерапевтов. Это даст возможность в рамках индивидуальных занятий и образовательных Школ изменить поведение больного, разрушая “болезненные” или приводящие к болезни установки и условные связи на фоне воспитания новых полезных поведенческих навыков [49, 50]. Следует помнить, что психологическое образование и поддержка пациента влияет на его физическую активность и КЖ.

Заключение

У больных ИБС или другими атеросклеротическими заболеваниями междисциплинарные программы КР/вторичной профилактики, основанные на модификации образа жизни, контроле ФР, программах ФТ, психологической поддержке, оптимизации фармакологической терапии и образовании пациента, очень важно начинать рано (до выписки из стационара). В таком случае можно рассчитывать на достижение хорошей приверженности и улучшение прогноза в ближайшие сроки. Современные программы КР и вторичной профилактики для больных следует адаптировать к медицинским и культурным ценностям страны. Нужны большие усилия для утверждения нефармакологической стратегии вторичной профилактики, поскольку существенная часть кардиологических пациентов в неё не вовлекается.

Значимость немедикаментозной терапии при оказании реабилитационно-профилактической помощи в работе врача-кардиолога должна быть наравне с медикаментозным лечением. Важнейшая роль в воспитании приверженности больных лекарственной и нелекарственной терапии принадлежит врачу. Приоритетными должны стать задачи

практического обеспечения второго и третьего этапов КР, соответствующие фазам конвалесценции и вторичной профилактики.

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

Литература/References

- Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Prev Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320913379. doi:10.1177/2047487320913379.
- Iliou MC. How can we increase the participation of patients in cardiac rehabilitation programmes? *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(18):1923-24. doi:10.1177/2047487318806698.
- Grace S, Chessex C, Arthur H, et al. Systematizing inpatient referral to cardiac rehabilitation 2010: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation and Canadian Cardiovascular Society joint position paper. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011;31:E1-8. doi:10.1097/HCR.0b013e31829721f.
- Bubnova MG, Aronov DM, Krasnitsky VB, et al. A home exercise training program after acute coronary syndrome and/or endovascular coronary intervention: efficiency and a patient motivation problem. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):23-32. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Программа домашних физических тренировок после острого коронарного синдрома и/или эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях: эффективность и проблема мотивации больных. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):23-32.
- Iyengar RN, Le Francois AL, Henderson RR, et al. Medication Nonadherence Among Medicare Beneficiaries with Comorbid Chronic Conditions: Influence of Pharmacy Dispensing Channel. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(5):550-60. doi:10.18553/jmcp.2016.22.5.550.
- Bubnova MG, Aronov DM, Novikova NK, et al. Study of awareness of risk factors and attitudes towards health in patients with coronary heart disease. New rehabilitation counseling technology: the first experience. *Preventive Medicine.* 2019;22(4):114-23. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Новикова Н.К. и др. Изучение информированности о факторах риска и отношения к здоровью больных ишемической болезнью сердца. Первый опыт применения новой технологии — «реабилитационное консультирование». *Профилактическая медицина.* 2019;22(4):114-23. doi:10.17116/profmed2019119081114.
- Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2012;55(3):163-70. doi:10.1016/j.ypmed.2012.06.017.
- Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. on behalf of the RESPONSE-2 Study Group. Community-based lifestyle intervention in patients with coronary artery disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(3):318-327. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.041.
- Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9629):1999-2012. doi:10.1016/S0140-6736(08)60868-5.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121:750-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
- Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS, et al. Increasing cardiac rehabilitation participation from 20% to 70%: A road map from the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):234-42. doi:10.1016/j.mayocp.2016.10.014.
- Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS, et al. Cardiac Rehabilitation Enrollment Among Referred Patients. Patient and organizational factors. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34:114-22. doi:10.1097/HCR.000000000000017.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(8):824-835. doi:10.1177/2047487318825350.
- Deaton C. Addressing the paradox of age and participation in cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(10):1050-1. doi:10.1177/2047487319839258.
- Endo N, Goto A, Suzuki T, et al. Factors Associated With Enrollment and Adherence in Outpatient Cardiac Rehabilitation in Japan. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35:186-92. doi:10.1097/HCR.0000000000000103.
- Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, et al. Cardiac rehabilitation in the United States. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:522-9. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.018.
- Bustamante MJ, Valentino G, Krämer V, et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *International J Clin Med.* 2015;6:605-14. doi:10.4236/ijcm.2015.69081.
- Sorosh A, Heydarpour B, Komasi S, et al. Barriers for the referral to outpatient cardiac rehabilitation: A predictive model including actual and perceived risk factors and perceived control. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(3):249-54. doi:10.4103/aca.ACA_87_17.
- Bubnova MG, Kholmogorova GT, Khudyakov MB, et al. How do patients with cardiovascular disease understand some medical terms. *Preventive Medicine.* 2016;11(2):36-42. (In Russ.) Бубнова М.Г., Холмогорова Г.Т., Худяков М.Б. и др. Как больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями понимают некоторые медицинские термины? *Профилактическая медицина.* 2016;11(2):36-42. doi:10.17116/profmed201619236-42.
- Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al. Referral, Enrollment, and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs at Clinical Centers and Beyond: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124(25):2951-60. doi:10.1161/CIR.0b013e31823b21e2.
- Aronov DM, Krasnitsky VB, Bubnova MG, et al. Physical Training at Ambulatory-Polyclinical Stage in Complex Rehabilitation and Secondary Prevention of Patients With Ischemic Heart Disease After Acute Incidents. Effect on Physical Working Capacity, Hemodynamics, Blood Lipids, Clinical Course and Prognosis (Russian Cooperative Study). *Kardiologiya.* 2009;3:49-56. (In Russ.)

- Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова М. Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). Кардиология. 2009;3:49-56.
22. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75(4):335-49. doi:10.1097/PSY.0b013e318291d798.
23. Notara V, Panagiotakos DB, Kogias Y, et al. The Impact of Educational Status on 10-Year (2000-2014) Cardiovascular Disease Prognosis and All-cause Mortality Among Acute Coronary Syndrome Patients in the Greek Acute Coronary Syndrome (GREECS) Longitudinal Study. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(4):220-9. doi:10.3961/jpmph.16.005.
24. Heydarpour B, Saeidi M, Ezzati P, et al. Sociodemographic predictors in failure to complete outpatient cardiac rehabilitation. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(6):863-71. doi:10.5535/arm.2015.39.6.863.
25. Lemstra ME, Alsabbagh W, Rajakumar RJ, et al. Neighbourhood income and cardiac rehabilitation access as determinants of nonattendance and noncompletion. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1599-603. doi:10.1016/j.cjca.2013.08.011.
26. Pack QR, Squires RW, Valdez-Lowe C, et al. Employment Status and Participation in Cardiac Rehabilitation. Does encouraging earlier enrollment improve attendance? *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(6):390-8. doi:10.1097/HCR.0000000000000140.
27. Jackson L, Leclerc J, Erskine Y, Linden W. Getting the most out of cardiac rehabilitation: a review of referral and adherence predictors. *Heart*. 2005;91(1):10-4. doi:10.1136/hrt.2004.045559.
28. De Vos C, Li X, Vlaenderen I, et al. Participating or not in a cardiac rehabilitation programme: factors influencing a patient's decision. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):341-8. doi:10.1177/2047487312437057.
29. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140(1):e69-e89. doi:10.1161/CIR.0000000000000663.
30. Pack QR, Mansour M, Barboza JS, et al. An early appointment to outpatient cardiac rehabilitation at hospital discharge improves attendance at orientation: a randomized, single-blind, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(3):349-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.121996.
31. Beatty AL, Fukuoka Y, Whooley MA. Using mobile technology for cardiac rehabilitation: a review and framework for development and evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000568. doi:10.1161/JAHA.113.000568.
32. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000463. doi:10.1136/openhrt-2016-000463.
33. Shanmugasagaram S, Oh P, Reid RD, et al. A Comparison of Barriers to Use of Home- Versus Site-Based Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(5):297-302. doi:10.1097/HCR.0b013e31829b6e81.
34. Kim C, Sung J, Lee JH, et al. Clinical Practice Guideline for Cardiac Rehabilitation in Korea: Recommendations for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention after Acute Coronary Syndrome Korean. *Korean Circ J*. 2019;49(11):1066-11. doi:10.4070/kcj.2019.0194.
35. Rawstorn JC, Gant N, Direito A, et al. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102(15):1183-92. doi:10.1136/heartjnl-2015-308966.
36. Lear SA, Spinelli JJ, Linden W, et al. The Extensive Lifestyle Management Intervention (ELMI) after cardiac rehabilitation: a 4-year randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2006;152:333-9. doi:10.1016/j.ahj.2005.12.023.
37. Jones M, Jolly K, Raftery J, et al. 'DNA' may not mean 'did not participate': a qualitative study of reasons for non-adherence at home- and centre-based cardiac rehabilitation. *Family Practice*. 2007;24(4):343-57. doi:10.1093/fampra/cmm021.
38. Reid RD, Morrin LI, Pipe AL, et al. Determinants of physical activity after hospitalization for coronary artery disease: the Tracking Exercise After Cardiac Hospitalization (TEACH) Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(4):529-37. doi:10.1097/01.hjr.0000201513.13343.97.
39. Avila A, Claes J, Goetschalckx K, et al. Home-Based Rehabilitation With Telemonitoring Guidance for Patients With Coronary Artery Disease (Short-Term Results of the TRiCH Study): Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2018;20(6):e225. doi:10.2196/jmir.9943.
40. LeFevre ML. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):587-93. doi:10.7326/M14-1796.
41. Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(1):38-49. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.01.02.
42. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, et al. Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(9):873-98. doi:10.1161/CIR.0000000000000228.
43. Ghisi GL, Abdallah F, Grace SL, et al. A systematic review of patient education in cardiac patients: do they increase knowledge and promote health behavior change? *Patient Educ Couns*. 2014;95(2):160-74. doi:10.1016/j.pec.2014.01.012.
44. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003417. doi:10.1002/14651858.CD003417.pub2.
45. Hekmatpou D, Baghban EM, Dehkordi M. The effect of patient care education on burden of care and the quality of life of caregivers of stroke patients. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:211-7. doi:10.2147/JMDH.S196903.
46. Wu JR, Reilly CM, Holland J. Relationship of Health Literacy of Heart Failure Patients and Their Family Members on Heart Failure Knowledge and Self-Care. *J Fam Nurs*. 2017;23(1):116-37. doi:10.1177/1074840716684808.
47. Cortés-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, et al. Planning secondary prevention: Room for improvement. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3S):22-8. doi:10.1177/2047487317704954.
48. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: a randomized, clinical efficacy trial. *Circulation*. 2016;133(14):1341-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926.
49. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2003;24(8):690-703. doi:10.1016/S0195-668X(02)00615-2.
50. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Col Cardiol*. 2005;45(5):637-51. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.005.

Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е., Черник Т. А., Токмачев Е. В., Летникова Ю. Б.

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) — хорошо известный в медицинской практике нагрузочный тест, используемый для оценки функционального статуса пациентов с различными хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Несмотря на свою долгую историю, ТШХ не утратил своей актуальности. Результаты современных исследований описывают новые возможности его использования, позволяют точнее трактовать результаты и прогнозировать течение заболеваний. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой клинический синдром, являющийся исходом многих структурных и функциональных патологий сердца. Для улучшения прогноза пациентов с ХСН важными составляющими являются ранняя диагностика, корректная терапия и эффективный контроль течения заболевания. Данный литературный обзор отражает возможности использования ТШХ в диагностических, прогностических и терапевтических целях у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: тест шестиминутной ходьбы, хроническая сердечная недостаточность, прогнозирование, NT-proBNP, кардиореспираторный тест.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/03-2020

Получена рецензия 06/04-2020

Принята к публикации 27/07-2020



Для цитирования: Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е., Черник Т. А., Токмачев Е. В., Летникова Ю. Б. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2460. doi:10.15829/1728-8800-2020-2460

Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure

Budnevsky A. V., Kravchenko A. Ya., Tokmachev R. E., Chernik T. A., Tokmachev E. V., Letnikova Yu. B.
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

The six-minute walk test (6MWT) is a well-known exercise test used in medical practice to assess the functional status of patients with various chronic cardiovascular and respiratory diseases. The results of modern research describe new potential of 6MWT, which allow a more accurate interpretation and predict the course of diseases. Heart failure (HF) is the outcome of many structural and functional heart disorders. To improve the prognosis of patients with HF, early diagnosis, appropriate therapy and effective control of the disease course are important components. This review describes the diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6MWT in patients with HF.

Key words: 6-minute walk test, heart failure, prediction, NT-proBNP, cardiopulmonary test.

Relationships and Activities: none.

Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Kravchenko A. Ya. ORCID: 0000-0003-0297-1735, Tokmachev R. E.* ORCID: 0000-0001-6379-4635,

Chernik T. A. ORCID: 0000-0003-1371-0848, Tokmachev E. V. ORCID: 0000-0001-9155-7899, Letnikova Yu. B. ORCID: 0000-0002-7159-8834.

*Corresponding author:
r-tokmachev@mail.ru

Received: 16/03-2020

Revision Received: 06/04-2020

Accepted: 27/07-2020

For citation: Budnevsky A. V., Kravchenko A. Ya., Tokmachev R. E., Chernik T. A., Tokmachev E. V., Letnikova Yu. B. Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2460. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2460

АД — артериальное давление, Апп — анаэробный порог, БАБ — бета-адреноблокаторы, ВП — вентиляционный порог, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИА — индекс адаптации, КЖ — качество жизни, КРТ — кардиореспираторный тест, ППК — пиковое потребление кислорода, СВ ЧСС — скорость восстановления частоты сердечных сокращений, СФ — сердечная функция, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, BIOSTAT-CHF — BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r-tokmachev@mail.ru

Тел.: +7 (900) 300-30-13

[Будневский А. В. — д.м.н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Кравченко А. Я. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0297-1735, Токмачев Р. Е.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Черник Т. А. — ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1371-0848, Токмачев Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, ORCID: 0000-0001-9155-7899, Летникова Ю. Б. — студентка лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7159-8834].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой клинический синдром, являющийся исходом многих структурных и функциональных патологий сердца. Эту патологию принято рассматривать как осложнение, существенно влияющее на прогноз основного заболевания. В развитых странах сердечная недостаточность становится одной из основных причин смерти от болезней системы кровообращения [1]. Так, ~50% пациентов с ХСН умирают в течение первых 5 лет от момента постановки диагноза. По данным отечественных эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составляет 7-10%, в т.ч. клинически выраженной — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [2].

Возможности современной медицины позволяют влиять на прогноз пациентов, страдающих ХСН. Чем раньше поставлен диагноз и начата адекватная терапия, тем эффективнее будут ее результаты, а отдаленные прогнозы — благоприятнее [3]. Кроме того, крайне важно корректировать терапию по необходимости, не допуская декомпенсации ХСН. С этой целью мировое научное сообщество занимается разработкой и оценкой диагностических мер для своевременного выявления и контроля течения заболевания, предотвращения декомпенсации ХСН, ведущих к госпитализации и повышению вероятности летального исхода [4].

Одними из основных клинических проявлений ХСН являются повышенная утомляемость и снижение толерантности к физической нагрузке. На ранних стадиях заболевания данные симптомы могут быть слабо выражены, и в дальнейшем постепенное прогрессирование патологии зачастую не позволяет пациенту отметить ухудшение состояния до момента достижения более тяжёлых стадий ХСН.

В современной практике существует три подхода оценки толерантности к физической нагрузке пациента. К первой относят субъективную оценку пациентом своего состояния, а также трактовку этого состояния лечащим врачом. Этот подход сильно зависит от особенностей восприятия своих возможностей пациентом [5].

Вторым методом является кардиореспираторный тест (КРТ) с оценкой пикового потребления кислорода. На сегодняшний день этот подход принято считать золотым стандартом в оценке физических возможностей пациентов. КРТ позволяет дифференцировать причины утомления и возникновения одышки при физической нагрузке у исследуемого, основываясь на оценке всех систем, участвующих в физической активности (сердечно-сосудистой, дыхательной и опорно-двигательного аппарата). Тем не менее, этот подход не лишён минусов для широкого использования в клинической практике. Метод доро-

гостоящий, требующий специального оборудования и обученного персонала и, как следствие, имеющий ограниченную доступность для большинства лечебных учреждений.

Третьим подходом для оценки толерантности к физической нагрузке, исключаям слабые стороны предыдущих двух, является тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) — тест субмаксимальных нагрузок, хорошо переносимый пациентами [6].

Цель настоящего литературного обзора — описать возможности использования ТШХ в диагностических, прогностических и терапевтических целях у пациентов с ХСН, позволяющие точнее трактовать результаты и прогнозировать течение заболевания.

ТШХ известен с 1986г, когда был предложен Lipkin в качестве функционального теста оценки толерантности к физической нагрузке как альтернатива тесту 12-минутной ходьбы, тредмил-тесту и велоэргометрии. В ряде исследований (Cooper KH; Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM) было доказано, что результаты ТШХ коррелируют с данными, полученными в ходе других нагрузочных тестов. Тогда же были созданы стандартизованные протоколы проведения ТШХ и интерпретации результатов.

Методика проведения ТШХ

Протокол проведения рассматриваемого нагрузочного теста требует использования больничного коридора с твёрдой и ровной поверхностью пола длиной 30 м. Каждому участнику теста предлагают пройти (не бежать) по коридору до конца, а затем вернуться в обратном направлении с максимально возможной скоростью, и продолжать таким образом ходьбу в течение 6 мин. Каждые 2 мин персонал информирует участника о количестве оставшегося времени и нейтральными фразами призывает продолжать ходьбу. Допускаются остановки или замедление скорости движения при усталости или одышке. Во время отдыха персонал, проводящий тест, информирует испытуемого о прошедшем времени и рекомендует возобновить ходьбу при стихании симптомов. Кроме того, участников предупреждают, что они могут прекратить проведение теста, если пожелают.

Показания для прекращения нагрузочного теста: выраженная одышка, загрудинная боль, хромота, потеря равновесия, сильное потоотделение, бледность или цианоз кожных покровов. После окончания теста участнику предлагают остановиться и присесть. Пройдённое расстояние измеряется до ближайшего целого метра.

Интерпретация результатов

Подсчёт пройденного пациентом с ХСН расстояния в метрах позволяет определить функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA). В случае

если испытуемый прошёл более 551 м за отведённое время, определяется 0 ФК. Если пройденное расстояние находилось в промежутке от 550 до 426 м, это соответствует I ФК. II ФК устанавливается для пациентов, которые преодолели >301 м за 6 мин, но не >425 м. Преодоление в течение 6 мин 300–151 м позволяет отнести участника к группе пациентов с ХСН III ФК. Дистанция ТШХ 150 м и менее соответствует IV ФК.

Диагностические возможности использования ТШХ

При использовании ТШХ в качестве нагрузочного теста могут быть получены дополнительные параметры, характеризующие степень тяжести состояния пациента с ХСН. Индекс адаптации (ИА) и сердечная функция (СФ) — два показателя, которые могут быть рассчитаны при повторном прохождении ТШХ через 15–30 мин после окончания первого [7]. Такой способ тестирования получил название “парная 6-минутная проба”. Г. И. Сидоренко и др. (1997) описывают эффект, возникающий при повторной нагрузочной пробе, именуемый адаптацией. Именно резерв адаптации оценивается с использованием ИА и СФ.

Для расчёта ИА необходимо поделить дистанцию, полученную в результате второго прохождения ТШХ, на результат, полученный при первом. СФ — количественная синтетическая оценка данных, которая рассчитывается как произведение дистанции, пройденной в ходе первой попытки на показатель резервных возможностей (К). Чтобы установить величину К, необходим ещё один показатель — время восстановления исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для этого у пациентов, принимавших участие в исследованиях, регистрировалось время восстановления ЧСС после первого и повторного тестирования. Затем дистанцию, полученную в ходе второй попытки, делили на время восстановления исходной ЧСС этой попытки. Следующим этапом рассчитанную величину делили на аналогичную, полученную при делении результатов первого прохождения теста. О наличии резерва адаптации можно утверждать, когда время восстановления при повторном тестировании уменьшается. Эти показатели сохраняют простоту и доступность ТШХ, но при этом повышают его информативность, т.к. формируют более динамичную оценку.

Работа и мощность — дополнительные показатели, которые позволяют оценить работоспособность пациента и рассчитываются посредством ТШХ [8]. Для оценки информативности этих параметров проводилось исследование, в котором пациентам с ХСН предлагали пройти ТШХ в день госпитализации и спустя 2 нед. адекватной терапии (Ткаченко О. В., Серик С. А., 2015). Кроме того, фиксировались масса тела пациентов, ЧСС до

и после проведения теста. Затем по результатам ТШХ рассчитывались искомые показатели. Работа определялась по формуле: произведение расстояния, пройденного пациентом за 6 мин и его массы тела; мощность: произведение того же расстояния и частного массы тела пациента и затраченного времени.

Результаты исследования показали, что достоверной разницы при сравнении дистанций ТШХ между I и II, II и III, III и IV ФК выявлено не было, при этом показатели соответствовали критериям оценки ТШХ. В то же время, значения работы и мощности были достоверно выше в группах с более низкими ФК. Авторы объясняют это жёсткими рамками общепринятой классификации ФК ХСН, которая строго определяет границы между ними: пациент, который преодолел 300 м за 6 мин, будет отнесён к III ФК, в то время как дистанция, на несколько метров превышающая вышеуказанную, удовлетворяет критерию ФК II. В сформировавшихся условиях часто наблюдается отсутствие достоверных различий в пройденных дистанциях при ТШХ. Работа и мощность позволяют достоверно разграничить соседние функциональные классы. Обращают внимание также на массу: если два пациента с разной массой тела поддерживают одинаковую скорость, важно помнить, что они совершают различную работу.

Скорость восстановления ЧСС (СВ ЧСС) — ещё один показатель, влияющий на прогнозирование смертности. Он определяется как разница между максимальной ЧСС при физической нагрузке и ЧСС спустя 1 мин после окончания ТШХ. Эта величина позволяет оценить автономную активность сердца [9]. Для оценки информативности СВ ЧСС в 2014 г. было проведено исследование, в котором были сформированы группы из пациентов с ХСН, получавших бета-адреноблокаторы (БАБ); пациентов с ХСН, не получавших БАБ, и группа контроля (здоровые люди). Оценивались следующие параметры: ЧСС, артериальное давление (АД), сатурация крови кислородом, частота дыхательных движений. Значения для этих параметров фиксировались до начала теста, во время теста (на 2, 4, 6 мин), а затем спустя 1 и 2 мин после окончания теста. По итогам исследования были получены следующие результаты: СВ ЧСС достоверно коррелировала с дистанцией ТШХ у пациентов с ХСН, которые получали БАБ, а также у здоровых участников. Также было установлено, что снижение ЧСС на 12 уд./мин и меньше является плохим прогностическим признаком. Для здоровых людей отклонением от нормы указали разницу максимальной ЧСС и ЧСС, измеренной спустя 2 мин после теста, равную 42 уд./мин и меньше. Кроме того, авторы указали на необходимость оценки СВ ЧСС в совокупности с дистанцией, пройденной за 6 мин,

т.к. приём БАБ улучшает результаты ТШХ, но в то же время, уменьшает СВ ЧСС [10].

В телемедицинском исследовании CHAMPION-trial (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients Trial) проводился ежедневный удалённый мониторинг состояния пациентов с помощью оценки давления в лёгочной артерии для предотвращения госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Для этого всем пациентам имплантировалось устройство CardioMEMS. С помощью этого устройства передавалась информация в телемедицинский центр. Полученные данные показали, что повышение давления в лёгочной артерии является ранним признаком декомпенсации ХСН, который возникает на 2-3 дня раньше клинических симптомов [11]. Таким образом, представляется целесообразным мотивировать пациентов проходить ТШХ хотя бы раз в неделю. В современных условиях это не вызывает трудностей в большинстве случаев. У многих пациентов есть смартфоны, которые могут регистрировать и рассчитывать различные параметры; лишь немногие пациенты нуждаются в помощи для проведения ТШХ [12].

Существуют рассуждения (Enright PL, Sherril DL) на тему вклада усилий, прилагаемых участниками, в результаты ТШХ. Предпринимались попытки сравнить показатели “возраст — ЧСС max% по возрасту” с полученными показателями дистанций ТШХ. В тех случаях, когда результаты были >75%, дистанция была длиннее, в то время как при итоговом показателе <65% дистанции были наименьшие. Однако отмечена необходимость дальнейшей стандартизации прилагаемых усилий.

Прогностические возможности использования ТШХ

Новые сведения о прогностической ценности ТШХ были получены в крупном европейском научном проекте 2019г BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), в котором приняло участие 2516 пациентов с ХСН [13]. В исследование были включены пациенты с признаками ухудшения в течении ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤40%. Пациенты получали диуретики, ингибиторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и БАБ. Оптимизация лечения длилась 3 мес. Повторная оценка состояния проводилась через 9 мес., а наблюдение, в среднем, длилось 21 мес. Для проводимого ТШХ учитывались следующие критерии, влияющие на результат: пол, возраст, анамнез предыдущих госпитализаций, использование БАБ, систолическое АД, а также некоторые лабораторные показатели — уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, мочевины крови, гемоглобина, холестерина

липопротеинов высокой плотности, скорость клубочковой фильтрации.

При анализе результатов было установлено, что 32% пациентов не смогли участвовать в проведении ТШХ при первичной оценке состояния. В этой группе преобладали лица пожилого возраста, женского пола, пациенты, получавшие медицинскую помощь в стационаре, имевшие высокие индекс массы тела, ЧСС и АД. Для этой группы пациентов были характерны низкие показатели гемоглобина, натрия, калия, а также скорость клубочковой фильтрации. Кроме того, уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и тропонинов в этой группе были выше, чаще регистрировались симптомы застойной сердечной недостаточности по сравнению с группой пациентов, которые смогли пройти ТШХ при первичном обследовании. Непрошедшие тест чаще нуждались в стационарном лечении в течение года, предшествовавшего исследованию. В анамнезе таких пациентов чаще регистрировались указания на перенесённые инсульты, заболевания периферических сосудов и злокачественные новообразования. Эти пациенты реже принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/БРА и БАБ.

Исследователями был сделан важный вывод о том, что уменьшение дистанции ТШХ на каждые 50 м увеличивало риск госпитализации и смерти по поводу декомпенсации ХСН на 8% и общей смертности на 14%.

Стоит сказать, что проблема выявления клинически значимой минимальной разницы в результатах ТШХ рассматривалась во многих исследованиях и пересматривалась от года к году [14, 15]. Первоначально было установлено, что для прогноза более ценным является именно изменение дистанции ТШХ, а не нарастание клинической симптоматики. Затем были предложены различные значения для величины изменения дистанции пройденного пути, среди которых на сегодняшний день прогностически значимой является 50 м. Методы её вычисления также были различными: регрессионный анализ [16], стандартная ошибка измерения, визуальный анализ диаграмм рассеяния и др. [17]. В итоге был сделан вывод, что ни один из используемых методов не является достаточно точным, и только совместное их применение позволяет эффективно рассчитать минимально значимую разницу результатов теста [18].

В группе пациентов, дистанция ТШХ которых составляла <360 м, отмечалась более высокая частота неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами, прошедшими >360 м. В свою очередь, пациенты с ХСН, прошедшие ≤240 м при ТШХ, имели менее благоприятный прогноз в сравнении с пациентами старше 75 лет, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, хронической болезнью

почек, хронической обструктивной болезнью лёгких или инсультом в анамнезе, но преодолевшими большую дистанцию. Аналогичные результаты были получены при контрольном исследовании через 9 мес. Была установлена линейная зависимость между сокращением дистанции ходьбы на каждые 50 м и ухудшением прогноза. Пожилые пациенты, страдающие сахарным диабетом и имеющие более высокие значения NT-proBNP, имели меньше шансов увеличить дистанцию ходьбы.

При трактовке результатов исследования необходимо учитывать наличие ряда очевидных состояний, которые могут повлиять на результаты ТШХ. К ним относятся патология опорно-двигательного аппарата, лёгких, артерий нижних конечностей, снижение сердечного выброса, не связанное с ХСН, а также недостаточное желание и мотивация для участия у самого пациента.

В приведённом исследовании низкие результаты ТШХ авторы связывали также с низкими дозировками препаратов в терапии ХСН. Однако увеличение дозировок не всегда приводило к изменению проходимого расстояния. Следует отметить, что ресинхронизирующая терапия позволяла увеличить дистанцию ТШХ, в то время как при использовании фармакологических методов и методов стимуляции блуждающего нерва были получены противоречивые результаты [19].

Результаты исследования BIOSTAT-CHF подтвердили данные, полученные ранее в других, менее масштабных исследованиях [20]. В дополнение к этому результаты исследования “Хирургическое лечение ишемической сердечной недостаточности (STICH)” показали, что пациенты, дистанция ТШХ которых была <300 м, имели более высокий риск смерти, и даже аортокоронарное шунтирование не улучшало их прогноз [21].

Особенно показательным прогностическим инструментом ТШХ становится при использовании его для пациентов с тяжёлой ХСН. Именно для этой группы пациентов (III-IV ФК) увеличение пройденной дистанции имеет большое клиническое значение.

Существует ряд исследований, в которых с помощью ТШХ оценивалась эффективность терапии ХСН [22]. Поскольку нагрузка, прилагаемая пациентом в ходе теста, соизмерима с обычной физической нагрузкой при решении бытовых задач, то, в некоторой степени, полученные результаты можно экстраполировать на возможности пациента в уходе за собой и обеспечении себя в быту. Дополнительными доказательствами этому служит обнаружение достоверной взаимосвязи между результатами ТШХ и показателем качества жизни (КЖ) пациентов [23].

Терапевтические возможности использования ТШХ

Помимо уже освещённых диагностических путей использования, у рассматриваемого теста име-

ются ещё и терапевтические эффекты. Так называемый “эффект тренировки” был зафиксирован при изучении особенностей использования ТШХ у пожилых пациентов с ХСН [24]. В данном исследовании приняли участие 1077 пациентов с ХСН старше 60 лет с ФК ХСН по классификации NYHA ≥II. Целью исследования была динамическая оценка ТШХ в течение года и изучение связи клинических симптомов с дистанцией ходьбы. Данное исследование позволило установить, что дистанция ТШХ, составляющая <300 м, значительно повышает вероятность летального исхода. Также было показано, что результаты ТШХ точнее указывают на прогноз для пациента, чем оценка симптоматики лечащим врачом.

Авторами было также отмечено, что большинство лиц, повторно проходивших тест, увеличивали дистанцию, пройденную при первой попытке. “Эффект обучения/тренировки” возникал при повторении теста несколько раз за день и сохранялся в течение 2 мес. Отдельно “эффект обучения” был рассмотрен Wu G, Sanderson B, Bittner V в других исследованиях, в т.ч. и на здоровых индивидуумах. С одной стороны, это указывает на необходимость учёта первой попытки при прохождении теста, чтобы избежать завышения реальных результатов, с другой — позволяет использовать этот эффект в реабилитационных целях.

Для изучения реабилитационной эффективности ТШХ проводили сравнение результатов проведения этого теста с 10-минутным ознакомлением пациента с обучающим буклетом на тему пользы повышения физической активности [25], что предполагало мотивировать пациентов к самостоятельным тренировкам. Однако процент пациентов, выполнявших предписанную программу физических упражнений, был низким, несмотря на то, что большинство включённых в исследование соглашались с необходимостью увеличения нагрузок. Причинами этому были: повышенная утомляемость пациентов, нехватка времени и мотивации и, по всей видимости, одна из самых главных причин — неуверенность в своих физических возможностях.

Программы, состоящие из повторяющихся занятий с упражнениями средней интенсивности, улучшают физическую форму и повышают уверенность пациентов в своих возможностях. Напротив, упражнения высокой интенсивности в течение одного сеанса (примером является тренировка на тредмил-установке) не способствуют укреплению уверенности пациентов в своих силах. Так, Ha FJ, et al (2018) обследовали 137 человек в возрасте от 31 до 89 лет с диагнозом ХСН, как с ФВ ЛЖ <40%, так и с ФВ ЛЖ >40%. Вначале была определена дистанция ТШХ для каждого пациента. Затем использовалась методика ECS (Exercise Confidence Scale), которая включала в себя 4 шкалы: ходьба,

бег, восхождение (по лестнице) и подъем (тяжестей). Участники оценивали свой личный уровень уверенности в способности к этой физической нагрузке на шкале от 0 до 100. Организаторы исследования высчитывали средний балл по всем шкалам. Кроме того, была использована кардиологическая шкала депрессии CDS (Cardiac Depression Scale) [26]. Пациенты были разделены на 2 группы, которые не отличались по исследуемым параметрам. Одна из групп снова прошла ТШХ, а вторая ознакомилась с обучающим буклетом на тему пользы физической активности (контрольная группа). Были получены следующие результаты: возраст исследуемых и показатель шкалы депрессии были обратно пропорциональны показателю общей уверенности в физических возможностях. Индекс массы тела достоверно не влиял на результаты показателей ни по одной из шкал физической активности. Мужчины показали большую уверенность, чем женщины, а пациенты, отнесённые к I ФК — большую, чем пациенты II и III ФК. После этого обе группы снова заполнили опросник ECS. По итогам второго тестирования по шкале ECS, группа пациентов, повторно прошедшая ТШХ, достоверно увеличила средний балл шкалы по сравнению с контрольной группой, в т.ч. и по шкале “бег”, в которой первичный балл был самым низким. Тем самым данное исследование доказало возможность использования ТШХ не только по своему прямому назначению в качестве клинического инструмента диагностики, но и для повышения уверенности пациентов в своих физических силах.

Как уже упоминалось ранее, “золотым стандартом” оценки толерантности к физической нагрузке является КРТ с определением пикового потребления кислорода (ППК). ППК — это максимальное количество кислорода, выраженное в мл, которое человек способен потребить при физической нагрузке. Чем выше это значение, тем лучше прогноз. Кроме этого термина, в исследованиях, описывающих использование КРТ и соотношение его результатов с данными, полученными при использовании ТШХ, вводятся понятия “анаэробный и вентиляционный пороги” (АнП и ВП, соответственно).

АнП — это уровень потребляемого кислорода при определённой физической нагрузке, выше которого активируется анаэробный путь синтеза энергии с образованием лактата. Для измерения этого показателя необходимы использование инвазивных методик, либо оценка объёма углекислого газа в выдыхаемом воздухе. По этой причине удобнее применять ВП, значения которого весьма приближены к АнП, но при этом для его оценки дополнительные устройств не требуются. ВП определяется в ходе пробы с физической нагрузкой как порог, за которым резко нарастает вентиляция. Оба

порога могут быть определены с помощью тредмил-установки, т.к. требуется достижение интенсивности физической нагрузки выше, чем создаётся в условиях ТШХ [27].

В ходе сравнительных исследований КРТ и ТШХ, были получены результаты, говорящие о том, что ТШХ и оценка ППК у пациентов с ХСН со сниженной ФВ обеспечивают в равной степени достоверную прогностическую информацию [28, 29]. Дистанция, пройденная в ходе ТШХ, коррелирует с АнП и ВП. Соответственно, в некоторых ситуациях, когда КРТ недоступен или не может быть проведён у определённого пациента в связи с его состоянием, ТШХ служит методом оценки физической активности (для второго случая — максимальной физической активности). Тем не менее, использование КРТ позволило установить, что при стандартной терапии ХСН II и III ФК и проведении ТШХ утром и после полудня, пациенты достигают несколько больших ЧСС и ППК во втором случае. Это связывают с циркадными колебаниями температуры тела и активности адренергической системы. Помимо этого, нельзя полностью исключить влияние медикаментозной терапии, особенно БАБ, но стоит указать, что в покое перед началом ТШХ разница в ЧСС не была обнаружена. Более того, у пациентов, получивших ресинхронизирующую терапию в комбинации с медикаментозной, достоверной разницы ЧСС и ППК выявлено не было. Авторы работ полагают, что данное колебание параметров в первую очередь указывает на целесообразность проведения исследования в одинаковое время суток, но не является критическим для оценки результатов ТШХ [30].

В настоящее время нельзя считать изученной прогностическую роль изменения результатов ТШХ во времени. Кажется разумным полагать, что стабильные показатели этого теста у пациентов с ХСН и сниженной ФВ в течение года должны указывать на улучшение прогноза. Тем не менее, в недавнем метаанализе 2018г установлена слабая связь между улучшением дистанции ходьбы и показателями смертности/госпитализацией и умеренная связь с КЖ [31]. К тому же, чтобы получить более высокий показатель КЖ при оценке эффективности лечения, дистанция должна возрасти на ~80 м, что гораздо больше полученного ранее значения в 50 м.

Использование ТШХ у пациентов с острой декомпенсацией ХСН также мало освещено в базах данных. Проведение теста в этот период заболевания не всегда безопасно, а полученные данные трудны для трактовки. Поэтому исследования проводились максимально приближено по времени ко дню выписки из стационара после перенесённой декомпенсации. В итоге, результаты части исследований показали, что снижение дистанции ТШХ

является одним из самых сильных независимых долгосрочных предикторов смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов, которые до этого уже были госпитализированы с острой декомпенсацией ХСН [32].

Подводя итог, можно сделать выводы, что ТШХ, являясь достаточно хорошо изученным диагностическим методом, не потерял своей актуальности в наши дни. Он не требует больших затрат и хорошо переносится пациентами, может широко применяться для оценки эффективности терапии, стабильности состояния пациентов и определения прогноза. Кроме того, отмечены терапевтические свойства самого теста, повышающие физические

кондиции пациентов. При этом современные технологии позволяют упрощать процедуру его выполнения, в т.ч. осуществлять удалённо от медицинских учреждений.

Сравнение результатов ТШХ с другими, более новыми и точными методами оценки физической активности, показывают сопоставимость получаемых при этом данных, что позволяет продолжить использование этого метода в исследовательских и клинических целях.

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

Литература/References

1. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, и соавт. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russ J Cardiol*. 2016;6:7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;6:7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. Author manuscript. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
4. Tripoliti EE, Papadopoulos TG, Karanasiou GS, et al. Heart Failure: Diagnosis, Severity, Estimation and Prediction of Adverse Events through Machine Learning Techniques. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2017;15:26-47. doi:10.1016/j.csbj.2016.11.001.
5. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016;5(7):62. doi:10.3390/jcm5070062.
6. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209. doi:10.1183/09031936.00046906.
7. Sidorenko GI, Frolov AV, Komissarova SM. Diagnosis of heart failure (new quantitative approaches). *Cardiology in Belarus*. 2009;4(05):24-8. (In Russ.) Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Комиссарова С.М. Диагностика сердечной недостаточности (новые количественные подходы). *Кардиология в Беларуси*. 2009;4(05):24-8.
8. Tkachenko OV, Serik SA. Six-minute walk test results in patients with heart failure due to coronary heart disease. *Ukrainskiy terapevtycheskiy zhurnal*. (In Russ.) 2015;4:14-9. Ткаченко О.В., Серик С.А. Результаты теста шестиминутной ходьбы у больных с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца. *Украинский терапевтический журнал*. 2015;4:14-9.
9. Lindenberg S, Chermont S, Quintão M, et al. Heart rate recovery in the first minute at the six-minute walk test in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):279-87. doi:10.5935/abc.20140036.
10. Rubim VS, Drumond NC, Romeo JL, et al. Prognostic value of the Six-Minute Walk Test in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(2):120-5. doi:10.1590/s0066-782x2006000200007.
11. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi:10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
12. Brooks GC, Vittinghoff E, Iyer S. Accuracy and usability of a self-administered 6-minute walk test smartphone application. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):905-13. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002062.
13. Ferreira JP, Metra M, Anker SD. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):218-26. doi:10.1002/ejhf.1380.
14. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
15. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, et al. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(1):2-8. doi:10.1016/j.ejcnurse.2008.07.001.
16. Chan KS, Pfoh ER, Denehy L, et al. Construct validity and minimal important difference of 6-minute walk distance in survivors of acute respiratory failure. *Chest*. 2015;147(5):1316-26. doi:10.1378/chest.14-1808.
17. Barbosa R, Pagotti M, Paula T, et al. Impact of heart failure clinic on six-minute walk test. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(6):451-9. doi:10.5935/2359-4802.20150065.
18. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, et al. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):5-15.
19. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(4):244-53. doi:10.1016/j.rehab.2014.03.004.
20. Wegrzynowska-Teodorczyk K, Rudzinska E, Lazorek M, et al. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study. *J Physiother*. 2013;59(3):177-87. doi:10.1016/S1836-9553(13)70182-6.
21. Stewart RA, Szalewska D, She L, et al. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (Surgical Treatment

- for Ischemic Heart Failure). JACC Heart Fail. 2014;2(4):335-43. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.009.
22. Shubitidze I. Z., Tregubov V. G., Kanorskii S. G., Pokrovsky V. M. Regulatory-adaptive state in evaluation of bisoprolol and nebivolol therapy effectiveness for ventricular arrhythmia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(6):24-30. (In Russ.) Шубитидзе И. З., Трегубов В. Г., Канорский С. Г., Покровский В. М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):24-30. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-24-30.
23. Dereglazova YuA, Zhebeleva YuA. Comparative effectiveness of the standard and modified 6-minute walk test with on-line monitoring of heart rate in assessing the severity of chronic heart failure. Science and world. 2013;3(3):230-23. (In Russ.) Дерезлазова Ю. А., Жебелева Ю. А. Сравнительная эффективность стандартного и модифицированного теста 6-минутной ходьбы с on-line мониторингом частоты сердечных сокращений в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности. Наука и мир. 2013;3(3):230-23.
24. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, et al. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2005;26(17):1742-51. doi:10.1093/eurheartj/ehi259.
25. Toukhsati SR, Mathews S, Sheed A, et al. Confirming a beneficial effect of the six-minute walk test on exercise confidence in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs. 2019;1(7):165-71. doi:10.1177/1474515119876784.
26. Ha FJ, Toukhsati SR, Cameron JD, et al. Association between the 6-Minute Walk Test and exercise confidence in patients with heart failure: A prospective observational study. Heart Lung. 2018;47(1):54-60. doi:10.1016/j.hrtng.2017.09.006.
27. Mustafina MKh, Chernyak AV. Cardiorespiratory stress test. Practical pulmonology. 2013;3:56-62. (In Russ.) Мустафина М. Х., Черняк А. В. Кардиореспираторный нагрузочный тест. Практическая пульмонология. 2013;3:56-62.
28. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2653-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1010.
29. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010;21(1):13-21.
30. Kervio G, Ville NS, Leclercq C, et al. Intensity and daily reliability of the six-minute walk test in moderate chronic heart failure patients. Arch Phys Med Rehabil. 2004;85(9):1513-8. doi:10.1016/j.apmr.2003.09.035.
31. Ciani O, Piepoli M, Smart N, et al. Validation of exercise capacity as a surrogate endpoint in exercise-based rehabilitation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JACC Heart Fail. 2018;6(7):596-604. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.017.
32. Howie-Esquivel J, Dracup K. Does oxygen saturation or distance walked predict rehospitalization in heart failure? J Cardiovasc Nurs. 2008;23(4):349-56. doi:10.1097/01.JCN.0000317434.29339.14.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: преконцепционный, пренатальный и грудной периоды

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

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

Известные на данный момент профилактические вмешательства позволяют предотвратить или значимо отсрочить большую часть сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Разнообразные факторы — внутренние биологические, психологические, влияние внешней окружающей среды — взаимосвязаны между собой и воздействуют на человека на протяжении всей его жизни, определяя вероятность развития ССЗ. Это свидетельствует о необходимости профилактических мер на всех жизненных этапах и даже до рождения. Положительные эффекты профилактики ССЗ реализуются посредством различных молекулярных механизмов на генетическом, эпигенетическом и метаболическом уровнях. В связи с тем, что многие факторы риска ССЗ имеют накопительный эффект, внедрение превентивных мер, начиная с самых ранних этапов развития человека, будет иметь наибольшую эффективность. Целью статьи является рассмотрение различных аспектов профилактики ССЗ в преконцепционном, пренатальном и грудном периодах.

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, экспосом, преконцепционный, пренатальный, грудной период.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/07-2020

Получена рецензия 19/08-2020

Принята к публикации 17/09-2020



Для цитирования: Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: преконцепционный, пренатальный и грудной периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2647. doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life

Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M.

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

Current prophylactic actions prevent or significantly delay the majority of cardiovascular diseases (CVD). Various factors are interconnected and affect a person throughout his life, determining the risk of CVD. This indicates the need for preventive measures at all stages of life and even before birth. The beneficial effects of CVD prevention are realized through various genetic, epigenetic and metabolic mechanisms. Due to the fact that many risk factors for CVD have a cumulative effect, the introduction of preventive measures from the earliest life stages will be most effective. The purpose of the article is to consider various aspects of CVD prevention in the preconceptional, prenatal and infant periods.

Key words: prevention, cardiovascular diseases, exposome, preconception, prenatal period, infancy.

Relationships and Activities: none.

Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: osivakova@gnicpm.ru

Received: 08/07-2020

Revision Received: 19/08-2020

Accepted: 17/09-2020

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

АГ — артериальная гипертензия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, МТ — масса тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osivakova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (926) 178-63-58

[Копылова О. В.* — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности на планете [1]. Россия относится к числу стран с одним из самых высоких уровней распространенности ССЗ [1]. В связи с этим особую актуальность в настоящее время имеют мероприятия, направленные на профилактику развития ССЗ.

В настоящее время профилактическая работа строится на основе реализации трех стратегий: популяционной (повышение информированности населения о факторах риска (ФР) ССЗ и мотивация к ведению здорового образа жизни), высокого риска (выявление лиц с ФР ССЗ и их коррекция) и вторичной профилактики (обеспечение качественного лечения пациентов, уже имеющих ССЗ, коррекцию их ФР и повышение мотивации к лечению) [2]. Анализ многочисленных исследований показал, что вклад снижения распространенности и выраженности ФР ССЗ в снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в различных популяциях в среднем составляет 55,8%, а вклад лечебных мероприятий — 39,5% [3]. Профилактические вмешательства более целесообразны для пациентов с той точки зрения, что они способствуют продлению жизни и повышению ее качества. С помощью данных вмешательств можно предотвратить не только такие инвалидизирующие и жизнеугрожающие осложнения, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, но и приостановить атеросклеротический процесс, не допустить развития артериальной гипертензии (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточности [1]. Профилактика на пренатальном и пренатальном этапах позволяет снизить риск рождения детей с врожденными пороками сердца и генетически обусловленными заболеваниями [4-6].

Концепция профилактики ССЗ на протяжении всей жизни

В последние годы развивается новая концепция профилактики ССЗ, заключающаяся в их профилактике на протяжении всей жизни [7]. Одной из предпосылок такого подхода стало изучение воздействия, помимо основных “классических” ФР ССЗ (курение, повышенное артериальное давление, гиперлипидемия и др.), всего комплекса факторов окружающей среды, так называемого экспосома [8, 9]. Под экспосомом понимают совокупность факторов окружающей среды, влияющих на регуляцию генов и индивидуальное развитие и здоровье организма на протяжении жизни [9]. Vermeulen R, et al. (2020) [9] выделяют такие компоненты экспосома, как физико-химические факторы (состояние воздуха, воды и почвы, радиационный фон, электромагнитные поля, шумовое загрязнение, климат и т.п.), образ жизни (физическая активность, сон, питание, прием лекарств, курение,

алкоголь), социальные факторы (уровень дохода, общественное устройство, социальные связи, культурные нормы, психологические факторы, уровень стресса и др.), экосистемы (продуктовые точки, городская застройка, плотность населения, возможности для ходьбы пешком, наличие открытых пространств и зеленых насаждений и др.). Daiber A, et al. (2019) [8] помимо воздействия общих и специфических факторов внешней среды отмечают также влияние внутренней среды на регуляцию генов: протеома, метаболома, микробиоты и т.д. Каждый из них уникальным образом воздействует на геном и эпигеном человека, увеличивая или уменьшая риск ССЗ. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды связаны с более высоким риском как непосредственно ССЗ (врожденных пороков сердца, АГ, сердечной недостаточности, ИБС, аритмий, инсульта и др.), так и предрасполагающих к ним состояний — сахарного диабета (СД), депрессии, тревожных расстройств и др. [10].

Engel GL (1980) [11] разработал биопсихосоциальную модель человека, которая противопоставляется биомедицинской модели. Согласно биопсихосоциальной модели важен учет не только биологических особенностей пациента, но и его психологических и социальных составляющих. По мнению Engel GL, психологические и социальные составляющие обычно не учитываются, что негативно сказывается на эффективности лечения и приверженности пациентов назначенному лечению или изменению образа жизни. В связи с тем, что профилактика ССЗ в значительной степени связана с воздействием на привычки человека, биопсихосоциальный подход является абсолютно необходимым при реализации всех трех стратегий профилактики. Только учет всех составляющих личности дает возможность оказывать помощь наиболее эффективным образом [11]. Данное представление согласуется и с определением здоровья Всемирной организацией здравоохранения, согласно которому “здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов” [12].

Положительные эффекты профилактики ССЗ реализуются посредством различных молекулярных механизмов: предотвращение хромосомных аномалий или неблагоприятных генных мутаций, изменение метаболизма (уменьшение степени воспаления, окислительного стресса, перекисного окисления липидов, нормализация нейрогуморальной регуляции), трансформация эпигенетического регулирования (изменение метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), экспрессии малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК), модификации гистонов) [4-6, 13].



Рис. 1 Концепция профилактики ССЗ на протяжении жизни.

Все описанные факторы — внутренние биологические, психологические, внешние факторы окружающей среды — взаимосвязаны между собой и воздействуют на человека на протяжении всей его жизни, что свидетельствует о необходимости профилактических мер в течение всей жизни (пренатального, грудного, дошкольного, школьного, студенческого, взрослого, старческого периодов) и даже до его рождения (преконцепционный период) [6, 14, 15] (рисунок 1). На каждом из этапов жизни профилактика ССЗ имеет ряд особенностей. Несмотря на то, что роль воздействий уже на самых ранних этапах жизни, и даже до зачатия, хорошо доказана, большая часть публикаций и рекомендаций сконцентрирована на профилактических вмешательствах в более поздние периоды жизни. При этом важное значение имеет организация своевременных превентивных мер, начиная с самых ранних этапов жизни [6, 7, 16]. В данной статье рассмотрены профилактические мероприятия на этапе формирования организма: преко́нцепционный, пренатальный и грудной периоды.

Преко́нцепционная профилактика

Жизненный путь человека начинается еще до зачатия, когда будущие родители только строят планы о беременности и детях [16]. Под преко́нцепционным периодом нередко подразумеваются 3 мес. до зачатия, однако ряд авторов указывают, что с практической точки зрения период до зачатия можно определить только после того, как женщина забеременела, и предлагают считать началом преко́нцепционного периода момент, когда будущие родители принимают решение о том, что они хотят ребенка или даже еще шире — с подросткового периода — начиная с созревания женщины и мужчины, предшествующего первой беременности [15]. На этапе преко́нцепционной профилактики можно выделить несколько взаимосвязанных компонентов: образ жизни каждого из будущих родителей, генетические особенности и состояние их здоровья на момент планирования беременности.

Образ жизни родителей влияет на геном и эпигеном яйцеклеток и сперматозоидов. Так, сигарет-

ный дым повышает вероятность генетических мутаций и хромосомных аномалий при образовании гамет, что в дальнейшем может приводить к развитию врожденных пороков сердца [4, 5]. Имеются доказательства того, что сигаретный дым модифицирует состав микроРНК в сперматозоидах курящих по сравнению с некурящими, тем самым оказывая влияние на процессы, жизненно важные для здорового состояния сперматозоидов и нормального развития эмбриона, в частности, вызывая гибель клеток [17].

Ожирение и гиподинамия, употребление калорийной и жирной пищи также обуславливают неблагоприятное наследование на эпигенетическом уровне [6, 18]. Исследования продемонстрировали связь между материнским ожирением и характером питания до зачатия и ожирением у детей [6, 19]. Так, в случае избыточной массы тела (МТ) у матери в преко́нцепционном периоде, риск развития у ребенка избыточной МТ или ожирения повышается на 95%, а в случае ожирения у матери — риск развития у ребенка избыточной МТ или ожирения повышается в 3 раза [19]. Вместе с тем существуют предпосылки к тому, что здоровый образ жизни родителей — физическая активность, рациональное питание и др., может привести к благоприятным наследуемым эпигенетическим модификациям, которые снижают риск развития ССЗ и метаболического синдрома у последующего поколения [6, 18]. В частности, в экспериментах на животных было показано, что здоровое питание и физическая активность отцов повышает чувствительность тканей к инсулину и препятствует ожирению у потомства [20].

Помимо вмешательств, направленных на отказ от вредных привычек, важна защита потенциальных родителей от опасных воздействий, связанных с загрязнением окружающей среды, поскольку показано, что уровни токсикантов могут длительно сохраняться в организме родителей, что может иметь неблагоприятные последствия для здоровья будущего ребенка [14].

Генетические особенности будущих родителей, выявляемые при ДНК-тестировании, могут определять вероятность рождения ребенка с наследствен-

ным заболеванием. В ряде случаев генетическое тестирование и консультирование до наступления беременности может иметь решающее значение для предотвращения рождения больного ребенка. Это особенно актуально для профилактики аутосомно-рецессивных заболеваний с вовлечением сердечно-сосудистой системы (например, болезнь Гоше, синдром Смита-Лемли-Опица) [21]. В этом случае оба родителя могут быть здоровы и иметь лишь носительство патологической мутации. Если в паре оба родителя являются носителями мутации в сходном гене, вероятность рождения ребенка с наследственным заболеванием составляет 25%. В таком случае важно предоставить будущим родителям полную информацию о возможностях предотвращения рождения ребенка с патологией путем использования современных репродуктивных технологий, в частности экстракорпорального оплодотворения [22].

Вытекающий из особенностей генома, образа жизни и других факторов актуальный статус здоровья будущих родителей — также важный компонент преемупреконцепционной профилактики. Их углубленное обследование позволяет выявить и, при необходимости, скомпенсировать возможные скрытые заболевания и ФР, что, безусловно, благоприятно скажется на поддержании здоровья как самих родителей, так и их будущих детей. Например, выявление и коррекция СД и АГ у будущей матери снижает риск врожденных аномалий у плода и вероятность задержки его развития [23]. В случае приема женщиной в связи с уже имеющимися хроническими заболеваниями препаратов, обладающих потенциальным риском для развития плода (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, производные витамина А, многие психотропные препараты и др.), требуется пересмотр схемы лечения на преемупреконцепционном этапе [24, 25]. Важно, чтобы уже в момент назначения таких лекарств все женщины детородного возраста, независимо от их ближайших планов в отношении рождения детей, были предупреждены врачом о необходимости своевременной отмены препаратов при планировании беременности.

Рассматривая преемупреконцепционную профилактику с точки зрения психологии, важно обратить внимание на привычки родителей, которые в большинстве своем передаются ребенку после его рождения. Изменив их на этапе планирования семьи, можно избежать передачи неблагоприятных паттернов детям уже в постнатальном периоде [6, 16]. Период планирования беременности может стать одним из самых оптимальных для модификации образа жизни, поскольку, при осознанном отношении мотивация будущих родителей высока. Желание иметь здорового ребенка стимулирует работать над собой, отказаться от пагубных и привить новые здоровые привычки [16, 26].

Достижению целей по профилактике ССЗ на этапе планирования семьи способствует преемупреконцепционное консультирование. Hall E, et al. (2018) [25] подчеркивают важность целостного подхода при проведении преемупреконцепционного консультирования, включающего изучение анамнеза, актуального статуса здоровья, лабораторных показателей, генетического тестирования и оздоровление образа жизни с обеспечением осознания будущими родителями своей новой роли, необходимости должной подготовки к беременности и с предоставлением образовательной и мотивационной помощи в составлении собственного плана по подготовке к беременности, что повышает вероятность проактивных изменений.

В рамках преемупреконцепционного консультирования необходимо провести оценку на наличие скрытой или явной депрессии, тревоги, расстройств пищевого поведения, психических заболеваний, послеродовой депрессии в анамнезе. Выявление одного из этих состояний позволит провести их коррекцию еще на преемупреконцепционном этапе и не допустить усугубления данных состояний в периоды беременности и после родов [25].

Отдельно учеными на сегодняшний день выделяется проблема мужского преемупреконцепционного здоровья. Отцовское здоровье имеет важное значение в программировании развития плода, влияя на здоровье будущих поколений посредством как моногенного, полигенного, так и эпигеномного наследования. Исследователи указывают на недостаток внимания к теме мужского преемупреконцепционного здоровья, в частности ориентированность консультаций по планированию беременности в большей степени на женщин [26].

Существуют данные, что >40% беременностей являются незапланированными [27], в связи с чем ряд исследователей предлагает новую концепцию, согласно которой необходимо обеспечить здоровье и психологическое благополучие будущих родителей вне зависимости от их ближайших планов относительно рождения детей с тем, чтобы здоровье и здоровые привычки были неотъемлемой частью их жизни [28]. В этом случае одним из преимуществ является то, что работа ведется, в основном, с молодым населением, которому проще изменить свой тип поведения и для которого влияние перехода к здоровому образу жизни вследствие накопительного эффекта будет больше, чем в старших возрастных категориях [26, 28]. На уровне внешних факторов к мерам по реализации такой концепции относятся доступность здоровых продуктов питания, снижение уровня загрязнения окружающей среды, возможности для занятий спортом, образовательные программы, касающиеся вопросов планирования семьи и т.п. [28].

Пренатальная профилактика

Под пренатальным периодом в данной статье подразумевается этап развития человека с момен-

та оплодотворения до его рождения. Действия по профилактике ССЗ на этапе беременности направлены и на плод, и на мать. Оказание помощи в пренатальном периоде, как правило, ориентировано на текущую беременность. Тем не менее, было продемонстрировано, что осложнения беременности имеют пожизненные последствия для здоровья и женщин, и детей [29]. Вот почему некоторые специалисты считают беременность “неиспользованным окном возможностей для улучшения долгосрочного здоровья матери и ребенка” [29].

Неоптимальное развитие плода из-за недостатка питательных веществ или кислорода, плацентарной недостаточности или воздействия токсических веществ является важным ФР ССЗ. Плод адаптируется к неблагоприятным внутриутробным условиям для обеспечения выживания. Непосредственным следствием является низкая МТ при рождении, а долгосрочным эффектом — повышенная склонность к развитию ССЗ во взрослой жизни. Этот процесс описан в рамках парадигмы онтогенетической природы здоровья и болезней DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) и известен как перинатальное программирование ССЗ, которое не зависит от генетического кода человека (гипотеза Баркера, концепция функциональной тератологии Дёрнера) [13, 29].

Hanson M (2019) [6] подчеркивает, что влияние среды на более поздний риск ССЗ начинается уже на ранней эмбриональной фазе. Согласно Crispi F, et al. (2018) [30], задержка роста плода, наблюдаемая в 7-10% случаев беременности и обусловленная чаще всего плацентарной недостаточностью, ассоциирована с перинатальным кардиоваскулярным программированием и ремоделированием. Продолжительное ограничение поступления питательных веществ и кислорода ассоциировано с эпигенетическими изменениями (метилование ДНК, модификация гистонов, нарушения регуляции микроРНК) и с ремоделированием сердечно-сосудистой системы на органном (изменения в ориентации волокон, аномальное строение коронарного русла, увеличение толщины комплекса интима-медиа), тканевом (снижение количества и увеличение объема кардиомиоцитов, уменьшение длины и количества капилляров) и внутриклеточном (уменьшение длины саркомеров, перестройка митохондрий, изменения изоформ титина и миозина) уровнях [30].

Парадигма DOHaD возникла на основе исследований, согласно которым осложнения беременности повышают риск развития хронических заболеваний у потомства вплоть до зрелого возраста [31]. В частности, люди, имеющие более низкую массу при рождении вследствие неадекватного питания матери, во взрослой жизни чаще страдают ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения, АГ и СД [31].

Выявлено, что и другие неблагоприятные факторы со стороны матери, такие как курение, преэклампсия, стресс, чрезмерное увеличение веса и гестационный СД, увеличивают частоту хронических заболеваний и показатели смертности в следующих поколениях [32, 33].

Ультразвуковой и биохимический скрининги в первом триместре дают возможность прогнозировать риск задержки роста плода, преэклампсии, преждевременных родов, гестационного СД [29]. Для этого могут быть использованы ряд показателей, повышающих связанные с беременностью риски и вероятность заболеваний в дальнейшей жизни ребенка [29]. Так, в исследовании Nanda S, et al. (2011) [34] возраст матери, индекс МТ, раса, гестационный СД в анамнезе и макросомия плода явились значимыми независимыми предикторами развития гестационного СД с чувствительностью 61,6%, определение биомаркеров адипонектина и глобулина, связывающего половые стероиды, повышало чувствительность скрининга до 74,1%.

Необходима целенаправленная работа по предотвращению развития у матери гестационного СД, АГ, преэклампсии и тромбоза. Важными протективными факторами являются нормальная МТ, должный уровень физической активности (30 мин умеренной нагрузки в день большую часть дней недели), сбалансированное питание, отказ от курения и употребления алкоголя [29, 32]. К сожалению, уровень физической активности большинства беременных женщин ниже рекомендуемого, что требует активного выявления и коррекции [35]. Женщина также должна быть осведомлена об оптимальном уровне прибавки веса во время беременности, который рассчитывается на основе индекса МТ матери до беременности. В развитых странах избыточная прибавка веса наблюдается у 40% беременных; данное состояние повышает риск развития ожирения у ребенка на 33% [36].

Минимизация влияния неблагоприятных факторов окружающей среды важна на всех этапах жизни. При этом пренатальный период является, пожалуй, наиболее уязвимым: токсические и радиационные воздействия в это время могут привести к врожденным аномалиям и повышению риска развития ССЗ в будущем [13, 14, 29]. В настоящее время известно >80 тыс. химикатов, использующихся повсеместно, которые, разлагаясь, загрязняют воздух, почву, питьевую воду, пищевые продукты, пищу, домашнюю пыль [15]. В работе Segal TR, et al. (2019) [15] значимые уровни химических токсикантов, включая фталаты и пестициды, были выявлены у 99-100% беременных женщин, при этом практически каждая беременная женщина подвергается воздействию >60 химикатов [14]. Данные вещества могут приводить к нарушениям на уровне генома, приводя к появлению генетических мутаций и хро-

мосомных аномалий, нарушать эпигенетические механизмы внутриутробного развития [37, 38].

Bommarito PA, et al. (2017) [37] обнаружили, что внутриутробное воздействие ртути в значительной степени влияет на метилирование в пределах всего генома плода. Исследования показывают, что уровни ртути плаценты в значительной степени связаны с изменениями экспрессии микроРНК, что может являться одним из механизмов тератогенного эффекта. Употребление в пищу сортов рыбы с высоким содержанием ртути является основным путем попадания этого вещества в организм человека, чего беременным и кормящим женщинам следует избегать [15, 37].

Свинец может выделяться из водопроводных труб в домах старой постройки, использоваться в глазури некоторой посуды [15]. Повышенный уровень свинца у матери может изменять процессы метилирования ДНК у плода [37].

Проживание рядом с горнодобывающими, металлургическими промышленными предприятиями, а также активное или пассивное курение повышают риск накопления кадмия [15]. Согласно исследованиям, внутриутробное воздействие кадмия связано с общим гипометилированием и геноспецифическим гиперметилированием ДНК [37]. А недавнее исследование, посвященное изучению взаимосвязи между преэклампсией и воздействием кадмия, выявило наличие ряда микроРНК, общих для данных состояний [37].

В повседневно используемых пластиковых контейнерах, ряде пищевых продуктов, косметике, средствах ухода за домашними животными, товарных чеках, некоторых видах мебели и текстиля содержатся вещества, способные нарушать работу эндокринной системы, замещая или блокируя эндогенные гормоны. Помимо тяжелых металлов к таким веществам относятся пестициды, бисфенол А, фталаты, полибромированные дифениловые эфиры [15]. Существуют данные, что, нарушая нормальное развитие плода, они могут способствовать развитию у ребенка в будущем ожирения (путем влияния на адипогенез и смещения энергетического баланса), СД (вследствие воздействия на островки Лангерганса и модуляции нормального биосинтеза и высвобождения инсулина) и ССЗ (за счет нарушения липидного обмена, развития метаболического синдрома и прямого влияния на сердечно-сосудистую систему) [38].

В настоящее время во многих городах остро стоит вопрос загрязнения воздуха. Показано, что воздействие загрязнения воздуха во время беременности ассоциировано с повышенным уровнем инсулина в пуповинной плазме и может быть ФР развития метаболических заболеваний, включая СД 2 типа, в более позднем возрасте [39]. Беременным женщинам следует избегать активного отдыха

в местах с низким качеством воздуха, мест с интенсивным движением или прогулок по улицам вдоль дорог в часы пик. В экологически неблагоприятных районах рекомендовано использование домашних фильтров для очистки воздуха [15].

С точки зрения психологии беременность — это время важных перемен и проблем, которые могут повлиять на благополучие матери и ребенка [40]. В целом для большинства женщин в этот период характерна нестабильность настроения. Вредные последствия чрезмерных стресса, депрессии, тревоги во время беременности повышают риск послеродовой депрессии у матери, а также связаны с преждевременными родами, низким весом ребенка при рождении, проблемами нейроразвития плода и меньшими способностями к эмоциональной регуляции в младенчестве и детстве, что в дальнейшем может повысить вероятность развития ССЗ [40]. Для преодоления негативных эмоциональных состояний во время беременности предлагается применение методов позитивной психологии, в т.ч. при онлайн-консультировании, с использованием вмешательств, направленных на повышение социализации, чувства благодарности, доброты, оптимизма, вовлеченности и осознанности [40].

Согласно Cheng ER, et al. (2019) [41] отцы считают, что играют важную роль в принятии перинатальных решений, и имеют определенные потребности в получении информации, которые поддержали бы их участие в этом процессе. Хотя отцы желают поддерживать своих партнерш и больше знать о здоровье плода, они часто чувствуют себя исключенными из процесса перинатального скрининга. Матери и отцы также имеют различные потребности, проблемы и предпочтения в отношении ключевых перинатальных решений, которые, если они не будут согласованы с обоими родителями, могут повлиять на отношения пар и перинатальные результаты [41].

Профилактика в грудном возрасте

Под грудным возрастом в данной статье подразумевается период от рождения до 1-2 лет жизни. Неблагоприятные воздействия на ребенка в грудном периоде могут значимо влиять на риск развития в дальнейшей жизни хронических инфекционных заболеваний, включая ССЗ, СД 2 типа и ожирение, что связано с формированием индивидуальных особенностей метаболизма в данном возрасте за счет эпигенетических изменений, вызванных экзогенными стимулами, влияющими на экспрессию генов. Согласно концепции первой тысячи дней (период от зачатия до двухлетнего возраста), факторы окружающей среды, привычки питания матери, тип вскармливания, прикормы влияют на развитие важных эндокринных, метаболических, иммунологических функций, нарушение которых может стать патогенетической основой для

развития в будущем ожирения, СД, АГ и других заболеваний [42]. По данным Canani RB, et al. (2011) [43] питание как ребенка, так и самой матери посредством эпигенетических механизмов может влиять в дальнейшем на ССЗ и развитие метаболического синдрома у ребенка в будущем.

Исследования показывают, что одной из важнейших профилактических мер в младенческом возрасте является грудное вскармливание, которое оказывает положительное влияние на риск ССЗ как у ребенка, так и у женщины [42, 44]. Оно снижает вероятность развития у ребенка в будущем ССЗ в целом, АГ, дислипидемии, СД 1 и 2 типа, ожирения посредством эпигенетических изменений, влияний на эндокринную систему и гуморальную регуляцию [42]. В исследовании EPIC-CVD (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition — Cardiovascular Disease) выявлено, что риск развития ССЗ среди женщин, которые кормили грудью, на 29% ниже по сравнению с никогда не кормившими [44]. Важны как факт грудного вскармливания, так и его продолжительность [42]. Относительно питания матери, показано, что как недостаточное, так и избыточное питание оказывают неблагоприятный эффект [43]. Важное значение также имеет время начала прикорма. Рекомендуется избегать как раннего (<4 мес.), так и позднего (7 мес.) введения глютенa, необходимо постепенно вводить глютен, пока ребенок все еще находится на грудном вскармливании, поскольку это может снизить риск развития СД 1 типа, важного ФР ССЗ [45].

В настоящее время существуют технологии, позволяющие в короткие сроки проводить секвенирование генома новорожденных. В исследовании, посвященном диагностике генетических заболеваний у новорожденных с выраженной патологией, время, необходимое для секвенирования генома с автоматическим фенотипированием и интерпретацией результатов, составило, в среднем, ~20 ч [46]. Данная технология позволяет выявлять риски развития моногенных и полигенных ССЗ в последующей жизни даже при отсутствии значимых клинических проявлений при рождении [47, 48]. В проекте “BabySeq”, который исследует медицинские, поведенческие и экономические последствия внедрения геномного секвенирования в оказание помощи здоровым и больным новорожденным, у ряда новорожденных были выявлены генетические варианты, ассоциированные с развитием гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, надклапанным аортальным стенозом, что открывает возможности для своевременных превентивных и лечебных вмешательств [48]. Развитие и более широкое внедрение подобных технологий, снижение стоимости, повышение доступности и скорости выполнения генетического тестирования могут позволить уже при рождении формировать “гене-

тический паспорт” ребенка, при помощи специализированных баз данных определять генетический риск ССЗ и проводить раннюю персонализированную первичную профилактику [46, 48].

С точки зрения психологии важным моментом в грудном периоде являются профилактика, своевременное выявление и коррекция послеродовой депрессии — значимого ФР ССЗ [49]. Послеродовая депрессия затрагивает ~10-15% женщин и ухудшает взаимодействие между матерью и ребенком. Материнская привязанность, сензитивность и стиль воспитания имеют важное значение для здорового созревания социальных, когнитивных и поведенческих навыков младенца. При этом у матерей в депрессивном состоянии часто наблюдается нарушенное родительское поведение, что может приводить к хроническому стрессу и неблагоприятным исходам в развитии ребенка [49]. Ответы на стресс включают активацию различных гормональных и нейрохимических систем организма. Новые эпидемиологические данные убедительно подтверждают, что стресс в раннем возрасте рассматривается как независимый фактор, способный влиять на будущий риск ССЗ [50].

Заключение

Таким образом, прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды являются чрезвычайно важными в плане профилактики ССЗ. Накопленные знания о неблагоприятных ФР позволяют предотвратить развитие генетически обусловленных ССЗ, в т.ч. врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы. Кроме того, именно в эти периоды закладывается основа кардиоваскулярного здоровья на протяжении всей дальнейшей жизни человека — как в биологическом плане (на генетическом, эпигенетическом, метаболическом, тканевом, органном, организменном уровнях), так и в психологическом и социальном планах (на уровне привычек в семье, социуме, экономических и бытовых возможностей для соблюдения здорового образа жизни). В связи с этим требуется вовлечение специалистов, оказывающих помощь на данных этапах (терапевтов, врачей общей практики, сотрудников центров планирования семьи, женских консультаций, акушеров-гинекологов, кардиологов, педиатров) в парадигму профилактики ССЗ, повышение осознанности населения относительно важных практических превентивных практик на популяционном уровне, вовлечение общественных и государственных структур с целью обеспечения оптимальной среды для развития человека на самых ранних этапах жизни.

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

Литература/References

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Boytsov SA, Oganov RG. A quarter-century of searching for the best ways to prevent non-communicable diseases and new future challenges (on the occasion of the 25th anniversary of the State Research Center for Preventive Medicine). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(5):3-8. (In Russ). Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Четверть века в поисках оптимальных путей профилактики неинфекционных заболеваний и новые задачи на будущее (к 25-летию юбилею образования Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины). *Профилактическая медицина*. 2013;16(5):3-8.
- Boytsov SA. Mechanisms of reduction in coronary heart disease mortality in different countries of the world. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(5):9-19. (In Russ). Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. *Профилактическая медицина*. 2013;16(5):9-19.
- Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res*. 2017;773:26-50. doi:10.1016/j.mrrev.2017.04.001.
- Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;96(3):279-88. doi:10.1016/j.jped.2019.07.004.
- Hanson M. The inheritance of cardiovascular disease risk. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2019;108(10):1747-56. doi:10.1111/apa.14813.
- Dendale P, Scherrenberg M, Sivakova O, Frederix I. Prevention: From the cradle to the grave and beyond. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(5):507-11. doi:10.1177/2047487318821772.
- Daiber A, Lelieveld J, Steven S, et al. The "exposome" concept-how environmental risk factors influence cardiovascular health. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(3):269-83. doi:10.18388/abp.2019_2853.
- Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020;367(6476):392-6. doi:10.1126/science.aay3164.
- Li H, Kilgallen AB, Münzel T, et al. Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: Implications for redox regulation of the heart and cardioprotection. *Br J Pharmacol*. 2019. doi:10.1111/bph.14949.
- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980;137(5):535-44. doi:10.1176/ajp.137.5.535.
- Constitution of the World Health Organization. Конституция Всемирной организации здравоохранения. <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/constitution> (03 July 2020)
- Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, et al. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. *Front Physiol*. 2018;9:602. doi:10.3389/fphys.2018.00602.
- McCue K, DeNicola N. Environmental Exposures in Reproductive Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):455-68. doi:10.1016/j.ogc.2019.04.005.
- Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 2019;112(4):613-21. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.08.001.
- Corchia C, Mastroiacovo P. Health promotion for children, mothers and families: Here's why we should "think about it before conception". *Ital J Pediatr*. 2013;39(1):68. doi:10.1186/1824-7288-39-68.
- Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics*. 2012;7(5):432-9. doi:10.4161/epi.19794.
- Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(1). doi:10.1111/apha.12881.
- Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/journal.pone.0061627.
- McPherson NO, Owens JA, Fullston T, Lane M. Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(9):E805-21. doi:10.1152/ajpendo.00013.2015.
- Committee on Genetics. Carrier screening in the age of genomic medicine. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):e35-40. doi:10.1097/AOG.0000000000001951.
- Antonarakis SE. Carrier screening for recessive disorders. *Nat Rev Genet*. 2019;20(9):549-61. doi:10.1038/s41576-019-0134-2.
- Novak CM, Graham EM. Obstetric management, tests, and technologies that impact childhood development. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1002-7. doi:10.1111/dmnc.14160.
- van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Hum Reprod*. 2014;29(1):168-83. doi:10.1093/humrep/det370.
- Hall E, Panepinto R, Bowman EK. Preconception Care for the Patient and Family. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(2):169-76. doi:10.1016/j.cnur.2018.01.012.
- O'Brien AP, Hurley J, Linsley P, McNeil KA, Fletcher R, Aitken JR. Men's Preconception Health: A Primary Health-Care Viewpoint. *Am J Mens Health*. 2018;12(5):1575-81. doi:10.1177/1557988318776513.
- Singhal V. Chapter 40 — Pregnancy. In: *Essentials of Neuroanesthesia*. Editor(s): Hemanshu Prabhakar, Academic Press. 2017:669-80. doi:10.1016/B978-0-12-805299-0.00040-3. ISBN: 9780128052990.
- Ramos DE. Preconception Health: Changing the Paradigm on Well-woman Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):399-408. doi:10.1016/j.ogc.2019.04.001.
- Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: An Underutilized Window of Opportunity to Improve Long-term Maternal and Infant Health-An Appeal for Continuous Family Care and Interdisciplinary Communication. *Front Pediatr*. 2017;5:69. doi:10.3389/fped.2017.00069.
- Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S869-79. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.012.
- Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos*. 2001;4(1):31-5. doi:10.1023/A:1009934412988.

32. Stupin JH, Arabin B. Overweight and obesity before, during and after pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):639-45. doi:10.1055/s-0034-1368486.
33. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Landau D, Sheiner E. Maternal smoking during pregnancy and the risk of pediatric cardiovascular diseases of the offspring: A population-based cohort study with up to 18-years of follow up. *Reprod Toxicol.* 2018;78:69-74. doi:10.1016/j.reprotox.2018.03.009.
34. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(2):135-41. doi:10.1002/pd.2636.
35. Hinman SK, Smith KB, Quillen DM, Smith MS. Exercise in Pregnancy: A Clinical Review. *Sports Health.* 2015;7(6):527-531. doi:10.1177/1941738115599358.
36. Gaillard R, Felix JF, Duijts L, Jaddoe VWV. Childhood consequences of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(11):1085-9. doi:10.1111/aogs.12506.
37. Bommarito PA, Martin E, Fry RC. Effects of prenatal exposure to endocrine disruptors and toxic metals on the fetal epigenome. *Epigenomics.* 2017;9(3):333-50. doi:10.2217/epi-2016-0112.
38. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-150. doi:10.1210/er.2015-1010.
39. Madhloum N, Janssen BG, Martens DS, et al. Cord plasma insulin and in utero exposure to ambient air pollution. *Environ Int.* 2017;105:126-32. doi:10.1016/j.envint.2017.05.012.
40. Corno G, Espinoza M, Maria Baños R. A narrative review of positive psychology interventions for women during the perinatal period. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2019;39(7):889-95. doi:10.1080/01443615.2019.1581735.
41. Cheng ER, McGough H, Tucker Edmonds B. Paternal preferences, perspectives, and involvement in perinatal decision making. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(3):170-7. doi:10.1097/OGX.0000000000000650.
42. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir.* 2017;39(2):157. doi:10.4081/pmc.2017.157.
43. Canani RB, Di Costanzo M, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.* 2011;24(2):198-205. doi:10.1017/S0954422411000102.
44. Peters SAE, Van Der Schouw YT, Wood AM, et al. Parity, breastfeeding and risk of coronary heart disease: A pan-European case-cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(16):1755-65. doi:10.1177/2047487316658571.
45. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99-110. doi:10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd.
46. Clark MM, Hildreth A, Batalov S, et al. Diagnosis of genetic diseases in seriously ill children by rapid whole-genome sequencing and automated phenotyping and interpretation. *Sci Transl Med.* 2019;11(489):eaat6177. doi:10.1126/scitranslmed.aat6177.
47. Dron JS, Hegele RA. The evolution of genetic-based risk scores for lipids and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(2):71-81. doi:10.1097/MOL.0000000000000576.
48. Ceyhan-Birsoy O, Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):76-93. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.016.
49. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav.* 2016;77:153-66. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.08.008.
50. Murphy MO, Cohn DM, Loria AS. Developmental origins of cardiovascular disease: Impact of early life stress in humans and rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):453-65. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.018.

Бритов Анатолий Николаевич (15.01.1934-03.12.2020)



Третьего декабря 2020 года ушел из жизни Бритов Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ “Национальный медицинский научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, член научного совета Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, член правления Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Московского общества кардиологов, член Европейского общества кардиологов, Американского и Европейского обществ гипертонии, член правления ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова; член редколлегий журналов “Профилактическая медицина”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, член редакционного совета журнала “Клиническая медицина”.

Бритов Анатолий Николаевич родился 15 января 1934г в Москве. В 1959г окончил лечебный факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

С 1959г по 1963г обучался в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ, руководимой академиком АМН СССР, профессором Павлом Евгеньевичем Лукомским. В 1965г защитил кандидатскую диссертацию, посвященную клинической и биохимической дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда. С 1963 по 1971г — ассистент, а 1971-1979г — доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1976-1979гг руководил курсом профессиональных заболеваний. С 1979 по 1988гг — заведующий лабораторией профилактики артериальной гипертонии Института профилактической кардиологии ВКНЦ АМН СССР. В период 1980-1984гг был координатором Всесоюзной кооперативной программы по профилактике артериальной гипертонии на промышленных предприятиях в 23 городах СССР. По итогам этой программы Анатолий Николаевич и его сотрудники подготовили инструкцию к приказу Минздрава СССР по контролю артериальной гипертонии на территории всей

страны. Благодаря проделанной работе в период 1987-1989гг в СССР был самый низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за несколько десятилетий. В 1985г он успешно защитил докторскую диссертацию на тему “Вторичная профилактика артериальной гипертонии в организованных популяциях”.

Научные труды А.Н. Бритова широко известны не только в России, но и за рубежом. Анатолий Николаевич стоял у истоков профилактической кардиологии; принимал активное участие в организации 1-го Всемирного конгресса по профилактической кардиологии в Москве в 1985г.

В 1985-1987гг проводилось международное эпидемиологическое исследование INTERSALT, в котором Анатолий Николаевич был ответственным исполнителем от России. В ходе исследования было показано, что избыточное потребление поваренной соли является одним из ведущих факторов риска артериальной гипертонии. В течение последних 15 лет Анатолий Николаевич руководил научными исследованиями по грантам РФФИ. Его научные интересы были направлены на изучение влияния социально-экономических и психологических факторов на сердечно-сосудистую систему в популяционных исследованиях, также он уделял большое внимание патогенетическим и клиническим аспектам артериальной гипертонии. Им опубликовано более 250 научных работ, под его руководством защищены 19 кандидатских и 8 докторских диссертаций. А.Н. Бритов награжден серебряной медалью ВДНХ СССР, медалями “Ветеран труда”, “В память 850-летия Москвы”.

С 1988г и до 2020г Анатолий Николаевич работал в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины; с 1988г по 2006г — руководитель отдела профилактики внутренних заболеваний, с 2007г по 2013г — ведущий научный сотрудник отдела разработки клинических методов вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), с 2013г — руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии отдела первичной профилактики ХНИЗ, с 2018г А.Н. Бритов — ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе практического здравоохранения, одновременно он по совместительству работал профессором кафедры кардиологии факультета последипломного образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Анатолий Николаевич был добрым, отзывчивым, жизнерадостным человеком. Он помогал многим сотрудникам Центра в сложных жизненных ситуациях и словом, и делом. Он был главой большой семьи: любил проводить свободное время с внуками и правнуком.

Редакция и редколлегия журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” скорбят и выражают искренние соболезнования родным и близким.

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

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 2,623
импакт-фактор 1,310

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: 8 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., д. 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 6'2020 Часть 2

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Научный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Бадтиева В. А. (Москва, Россия)

Бойцов С. А. (Москва, Россия)

Бубнова М. Г. (Москва, Россия)

Бузиашивили Ю. И. (Москва, Россия)

Васюк Ю. А. (Москва, Россия)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)

Галявич А. С. (Казань, Россия)

Глезер М. Г. (Москва, Россия)

Горбунов В. М. (Москва, Россия)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)

Калинина А. М. (Москва, Россия)

Карпов Ю. А. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)

Концевая А. В. (Москва, Россия)

Мамедов М. Н. (Москва, Россия)

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)

Недогода С. В. (Волгоград, Россия)

Ойноткинова О. Ш. (Москва, Россия)

Подзолков В. И. (Москва, Россия)

Скрипникова И. А. (Москва, Россия)

Таратухин Е. О. (Москва, Россия)

Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)

Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (495) 623 93 84

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
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 2,623
Impact-factor 1,310

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: 8 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 6'2020 Part 2

Editor-In-Chief

Drapkina O. M. (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Kutishenko N. P. (Moscow, Russia)

Editorial Assistant

Minina Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Badtieva V. A. (Moscow, Russia)

Boytsov S. A. (Moscow, Russia)

Bubnova M. G. (Moscow, Russia)

Buziashvili Yu. I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu. A. (Moscow, Russia)

Gabinskiy Ya. L. (Ekaterinburg, Russia)

Galyavich A. S. (Kazan, Russia)

Glezer M. G. (Moscow, Russia)

Gorbunov V. M. (Moscow, Russia)

Grinshteyn Yu. I. (Krasnoyarsk, Russia)

Kalinina A. M. (Moscow, Russia)

Karpov Yu. A. (Moscow, Russia)

Komarov A. L. (Moscow, Russia)

Kontsevaya A. V. (Moscow, Russia)

Mamedov M. N. (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu. (Moscow, Russia)

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D. V. (Moscow, Russia)

Nedogoda S. V. (Volgograd, Russia)

Oynotkinova O. Sh. (Moscow, Russia)

Podzolkov V. I. (Moscow, Russia)

Skripnikova I. A. (Moscow, Russia)

Taratukhin E. O. (Moscow, Russia)

Tolpygina S. N. (Moscow, Russia)

Shalnova S. A. (Moscow, Russia)

Shlyachto E. V. (St-Petersburg, Russia)

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Senior editor

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

Tel. +7 (495) 623 93 84

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

www.roscardio.ru

Содержание

Биобанкирование

Драпкина О. М.

Российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований

Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И., Ефименко А. Ю., Готов А. С.

На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации

Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С., Ефимова И. А., Литинская О. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании

Илларионов Р. А., Косякова О. В., Вашукова Е. С., Юркина Н. О., Баклейчева М. О., Долгова Ю. С., Сушко Т. А., Еремеева Д. Р., Зайнулина М. С., Ярмолинская М. И., Беспалова О. Н., Готов А. С.

Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов

Горин И. О., Петрушенко В. С., Записецкая Ю. С., Кошель С. М., Балановский О. П.

Применение популяционного биобанка для анализа частот клинически значимых ДНК-маркеров у населения России: биоинформатические аспекты

Скирко О. П., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Куценко В. А., Киселёва А. В., Покровская М. С., Курилова О. В., Сотникова Е. А., Климушина М. В., Драпкина О. М.

Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований

Самохина И. В., Сагакянц А. Б.

Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России

Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Азаренко С. В., Сманцеров К. В., Хоботников Д. Н., Гладышева Т. В., Минина Е. В., Стрелюхина С. В., Уразов С. П., Павлович Д., Фридман С. Р., Шчербак С. Г.

Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля

Долудин Ю. В., Лимонова А. С., Козлова В. А., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Мешков А. Н., Покровская М. С., Драпкина О. М.

Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК

Contents

Biobanking

Drapkina O. M.

Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research

Mikhailova A. A., Nasykhova Yu. A., Muravyov A. I., Efimenko A. Yu., Glotov A. S.

Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks

Kozlova V. A., Metelskaya V. A., Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Litinskaya O. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing

Illarionov R. A., Kosyakova O. V., Vashukova E. S., Yurkina N. O., Bakleicheva M. O., Dolgova Yu. S., Sushko T. A., Eremeeva D. R., Zainulina M. S., Yarmolinskaya M. I., Bepalova O. N., Glotov A. S.

Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth

Gorin I. O., Petrushenko V. S., Zapisetskaya Yu. S., Koshel S. M., Balanovsky O. P.

Population-based biobank for analyzing the frequencies of clinically relevant DNA markers in the Russian population: bioinformatic aspects

Skirko O. P., Meshkov A. N., Efimova I. A., Kutsenko V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya M. S., Kurilova O. V., Sotnikova E. A., Klimushina M. V., Drapkina O. M.

Shelf life of whole blood samples in a biobank and the yield of deoxyribonucleic acid during genetic testing

Samokhina I. V., Sagakyants A. B.

Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology

Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V., Anisenkova A. Yu., Azarenko S. V., Smantserev K. V., Khobotnikov D. N., Gladysheva T. V., Minina E. V., Strelyukhina S. V., Urazov S. P., Pavlovich D., Fridman S. R., Shcherbak S. G.

COVID-19 biobank: features of the cytokine profile

Doludin Yu. V., Limonova A. S., Kozlova V. A., Efimova I. A., Borisova A. L., Meshkov A. N., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.

Collection and storage of DNA-containing biomaterial and isolated DNA

Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н.,
Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А.,
Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д.

Клеточный биобанк как необходимая
инфраструктура для разработки и внедрения
клеточной терапии на основе мезенхимальных
стволовых клеток в комплексном лечении
антрациклиновой кардиотоксичности.
Обзор литературы и собственные данные

Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале
Кардиоваскулярная терапия и профилактика
в 2020 году

205

Gritsova L. Yu., Popovkina O. E., Dukhova N. N.,
Politiko O. A., Yuzhakov V. V., Lepekhina L. A.,
Kalsina S. Sh., Ivanov S. A., Kaprin A. D.

Cell biobank as a necessary infrastructure
for the development and implementation
of mesenchymal stem cell-based therapy
in the treatment of anthracycline-induced
cardiotoxicity. Literature review and own data

Information

Articles published in Cardiovascular Therapy
and Prevention 2020

217



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований

Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины”

Минздрава России. Москва, Россия

Поступила 09/12-2020

Принята к публикации 11/12-2020



инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757

Для цитирования: Драпкина О. М. Российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” —

Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research

Drapkina O. M.

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

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Corresponding author: drapkina@bk.ru

Received: 09/12-2020

Accepted: 11/12-2020

For citation: Drapkina O. M. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2757. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2757

Перед медициной и здравоохранением Российской Федерации (РФ) стоят амбициозные задачи, такие как увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024г; внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики заболеваний; разработка и реализация программ борьбы с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, создание современной профилактической среды, развитие персонализированной медицины. Этих целей можно достичь с помощью новых подходов к разработке средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний, цифровых и персонализированных медицинских технологий. Одним из важнейших инструментов для достижения поставленных целей служит становление и развитие института биобанкирования в России.

Еще в 2013г в приказе Минздрава России “Об утверждении научных платформ медицинской науки” была определена роль биобанкирования как необходимого инструмента инновационного развития медицинских технологий в России. Биобанки

являются важнейшим звеном для развития трансляционной и персонализированной медицины, эффективной ранней диагностики, мониторинга и прогнозирования заболеваний, разработки и внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных средств. Современная научная работа в этих направлениях невозможна с опорой на небольшие коллекции биоматериала и требует создания не просто отдельных биобанков, организованных по определенным стандартам и обеспечивающих надлежащее качество биообразцов при длительном хранении, а целых консорциумов биобанков, способных объединить усилия для решения сложных задач. Концепция биобанкирования проявила себя, как необходимое инфраструктурное звено современных научно-медицинских исследований во всём мире. Научно-исследовательская сфера биобанкирования активно развивается и в России: создаются с нуля и консолидируются на основе имеющихся коллекций полноценные биобанки, организованные в соответствии с мировыми стандартами.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, Лауреат премии Правительства РФ в области образования, главный специалист-терапевт Минздрава России, президент российской “Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию”, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

В марте 2019г была зарегистрирована российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” (НАСБИО, <http://nasbio.ru/>), целью которой стало объединение специалистов и исследовательских центров для создания и развития сети биобанков в России. В задачи Ассоциации (НАСБИО) входит предоставление услуг и экспертизы в области биобанкирования, реализация крупномасштабных исследовательских проектов с использованием инфраструктуры различных биобанков. Учредителями ассоциации стали специалисты из организаций, активно занимающихся биобанкированием. К настоящему времени Ассоциация провела две ежегодные конференции с международным участием в рамках конгресса “Человек и лекарство”, активно участвовала в международных и российских конференциях, посвященных биобанкированию. На базе ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России регулярно проходят научные заседания Ассоциации, успешно проведен полноценный курс обучения “Основы биобанкирования” для врачей и научных сотрудников. Консультации и аудиты специалистов НАСБИО помогают организовать работу биобанков в России на современном профессиональном уровне на основе разработанных рекомендаций и стандартов, правил биобанкирования для различных биобанков. В настоящее время членами НАСБИО являются 24 организации (22 из них — крупные научно-исследовательские центры) и 39 специалистов [1].

Создание НАСБИО — стартовая точка интеграционных процессов между российскими биобанками. Ассоциации предстоит многое сделать для развития национальной сети биобанков в России. Среди ключевых задач наиболее важной является превращение отдельных отраслевых, институтских и коммерческих биобанков в единую систему поддержки биомедицинских разработок на государственном уровне. Это возможно только на основе внедрения единых четких стандартов функционирования биобанков, обеспечения необходимого качества биологических образцов и ассоциированной с ними клинической информации, развития общего информационного поля биобанков, базы данных с регламентированным доступом в масштабах страны.

Необходимо отметить, что развитие биобанкирования в России опирается на международный опыт создания эффективных алгоритмов организации и сотрудничества биобанков, на разработки международных регулирующих организаций, лидирующих в области регламентирования деятельности биобанков [2, 3], таких как Международное общество биологических и экологических репозиториях (ISBER, <https://www.isber.org/>), европейское сообщество Biobanking and Biomolecular Resources

Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC, <http://www.bbmri-eric.eu/>), European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB, <https://esbb.org/>), International Organization for Standardization (ISO, <https://www.iso.org/>). В 2018г вышли единые международные стандарты по биобанкированию — ISO 20387, ISO 21899, позволяющие стандартизировать и контролировать наиболее важные аспекты этапов пробоподготовки и длительного хранения биообразцов. Задачей НАСБИО является внедрение этих стандартов в практику российских биобанков.

Необходимо отметить, что публикации первого специального выпуска, посвященного биобанкированию, представляют различные направления биобанкирования. Все работы выполнены на базе биобанков, краткое описание которых приведено в Приложении.

Открывает специальный выпуск актуальная работа, подготовленная членами НАСБИО, — составлен российский глоссарий биобанкирования, — важный и востребованный инструмент в сфере биобанкирования. Работы, посвященные вопросам условий сохранности биохимических маркеров и нуклеиновых кислот при длительном хранении биообразцов крови и сыворотки, выполненные на базе ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, затрагивают широко обсуждаемую в литературе тему качества используемых биообразцов, необходимого для воспроизводимости результатов научных исследований. Создание коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации и сопутствующей базы данных — непростая задача. В работе биобанка ФГБНУ “НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отга” показано, что современный регламент биобанкирования позволяет набрать достаточный объем биоматериала необходимого качества для проведения поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Возможность проводить популяционные генетические исследования на высоком уровне, опираясь на крупные коллекции биоматериала и современную технологию популяционного скрининга, состоящую из молекулярно-биологического, биоинформационного и популяционного блоков, показывает работа, проведенная в Биобанке Северной Евразии. Огромное значение приобретают онкобиобанки, позволяющие выполнять научно-практические исследования на новом уровне. Об этом статья, выполненная в МРНЦ им. А. Ф. Цыба (филиале ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России) и посвященная вопросам формирования банка мезенхимальных стромальных клеток и их возможного практического применения в клинической медицине, в частности, у онкологических больных в контексте кардиотоксичности. Именно биобанки позволяют набирать в условиях пандемии необходи-

мый материал для изучения различных клинических аспектов течения COVID-19, быстро реагировать на запросы времени и проводить исследования, такие как представлены в работе об особенностях цитокинового профиля у пациентов с септическим поражением на фоне коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (биобанк СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”).

В заключение хочется выразить уверенность, что интеграция усилий российских биобанков различного профиля, организованных на основе мировых стандартов биобанкирования, благотворно скажется на качестве российских научно-медицинских исследований, выведет их на новый современный уровень и будет способствовать прогрессу российской науки.

Литература/References

1. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreserv Biobank. 2020. doi:10.1089/bio.2020.0049.
2. Anisimov SV, Glotov AS, Granstrem OK, et al. Biobanks and biomedical progress: Proceedings of scientific works/ ed. by Anisimov SV — St. Petersburg: Svoyo izdatel'stvo. 2018. p. 225. (In Russ.) Анисимов С. В., Глотов А. С., Гранстрем О. К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины: Сб. научн. тр. под ред. С. В. Анисимова. — Санкт-Петербург: Свое издательство, 2018. с.225. ISBN 978-5-4386-1648-1.
3. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process. Biopreserv Biobank. 2018;16(1):3-6. doi:10.1089/bio.2018.0001.

На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации

Михайлова А.А.^{1,2}, Насыхова Ю.А.^{1,2}, Муравьев А.И.³, Ефименко А.Ю.^{3,4,5}, Глотов А.С.^{1,2,3}

¹ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта”. Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”.

Санкт-Петербург; ³Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию

(НАСБИО). Москва; ⁴МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. Москва; ⁵ФГБОУ ВО “Московский

государственный университет им. М. В. Ломоносова”. Москва, Россия

Для выполнения научно-исследовательских проектов, клинических испытаний и других исследований в области персонализированной медицины необходимо наличие коллекций охарактеризованных высококачественных биологических образцов различного типа. С развитием технологий в области биомедицины потребность в больших коллекциях биологических образцов всевозможных нозологий будет расти с каждым годом, что обуславливает необходимость создания биобанков различной направленности для стандартизированного сбора, хранения и распространения таких образцов. Одной из целей Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) является развитие сети биобанков в России, взаимодействующих между собой на различных уровнях, а также разработка и внедрение организационно-правовых инструментов регулирования сферы биобанкирования. Для реализации данного направления требуется не только стандартизация процессов доступа к биологическим образцам и данным, а также обмена ими, но и создание общей терминологии, которая будет использоваться биобанками на всей территории России. Основная цель подготовки глоссария — это создание точного, профессионального и юридически грамотного инструмента, содержащего доступную и понятную широкому кругу исследователей информацию.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, глоссарий, стандартизация, терминология, тезаурус.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при информационной поддержке Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (А. И. Муравьев, А. Ю. Ефименко, А. С. Глотов), а также частично поддержано в рамках темы фундаментальных научных исследований (ФНИ) № АААА-А19-119021290033-1 (А. А. Михайлова, Ю. А. Насыхова, А. С. Глотов), темы прикладных научных исследований (0908) в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (А. Ю. Ефименко).

Благодарности. Коллектив авторов благодарит О. П. Балановского (ИОГен РАН) и В. Ю. Сысоеву (ФФМ МГУ им. М. В. Ломоносова) за критические, но ценные замечания к созданному Глоссарию.

Поступила 23/10-2020

Получена рецензия 22/11-2020

Принята к публикации 08/12-2020



Для цитирования: Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И., Ефименко А.Ю., Глотов А.С. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710

Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks

Mikhailova A. A.^{1,2}, Nasykhova Yu. A.^{1,2}, Muravyov A. I.³, Efimenko A. Yu.^{3,4,5}, Glotov A. S.^{1,2,3}

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. St. Petersburg; ²Saint Petersburg State University. St. Petersburg;

³National Association of Biobanks and Biobanking Specialists. Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University Medical Research and Education Center. Moscow; ⁵Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

To carry out research projects, clinical trials and other studies in the field of personalized medicine, it is necessary to have collections of high-quality biological samples of various types. With the development of biomedical technologies, the need for large collections of biological samples will grow every year, which necessitates the creation of various biobanks for standardized collection, storage and distribution of such samples. One of the goals of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists is the development of a network of Russian biobanks interacting with each other at various levels, as well as the

development and implementation of organizational and legal tools for its regulation. It is required not only to standardize the access and exchange of biological samples and data, but also to create a unified terminology that will be used by biobanks throughout Russia. The main aim is to create an accurate, professional and legally correct tool containing information accessible and understandable to a wide range of researchers.

Key words: biobank, biobanking, glossary, standardization, terminology, thesaurus.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anamikhajlova@gmail.com

Тел.: +7 (911) 191-51-51

[Михайлова А. А. — м.н.с. лаборатории геномики с группой биоресурсных коллекций, м.н.с. лаборатории биобанкинга и геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5020-9561, Насыхова Ю. А. — к.б.н., зав. лабораторией геномики с группой биоресурсных коллекций, с.н.с. лаборатории биобанкинга и геномной медицины, ORCID: 0000-0002-3543-4963, Муравьев А. И. — исполнительный директор, ORCID: 0000-0002-2901-1008, Ефименко А. Ю. — секретарь правления, к.м.н., зав. лабораторией репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины, доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0696-1369, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, зав. лабораторией биобанкинга и геномной медицины, вице-президент, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

Relationships and Activities. The study was carried out with the informational support of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (Muravyov A. I., Efimenko A. Yu., Glotov A. S.) and also partially supported within the fundamental research theme № AAAA-A19-119021290033-1 (Mikhailova A. A., Nasykhova Yu. A., Glotov A. S.) and applied research theme (0908) as a part of the state assignment of the Lomonosov Moscow State University (Efimenko A. Yu.).

Acknowledgments. The team of authors is grateful to Balanovsky O. P. (Vavilov Institute of General Genetics) and Sysoev V. Yu. (Lomonosov Moscow State University) for critical but valuable comments on the created glossary.

Mikhailova A. A.* ORCID: 0000-0002-5020-9561, Nasykhova Yu. A. ORCID: 0000-0002-3543-4963, Muravyov A. I. ORCID: 0000-0002-

2901-1008, Efimenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0696-1369, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504.

*Corresponding author:
anamikhajlova@gmail.com

Received: 23/10-2020

Revision Received: 22/11-2020

Accepted: 08/12-2020

For citation: Mikhailova A. A., Nasykhova Yu. A., Muravyov A. I., Efimenko A. Yu., Glotov A. S. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2710. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2710

НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, СОП — стандартная операционная процедура, ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories, ISO — International Organization for Standardization.

Введение

В общем значении слова глоссарий представляет собой словарь узкоспециализированных терминов в какой-либо сфере, и может включать в себя не только их толкование, но и перевод на другой язык, примеры и различные комментарии. Использование глоссариев в разных областях науки позволяет избежать неточностей и разночтений в интерпретации определенных терминов при взаимодействии между людьми или организациями, облегчить работу специалистам и исследователям, работающим в смежных сферах, а также ускорить процесс внедрения терминологии в практическую деятельность. Биобанкирование включает в себя работу как с биологическими образцами, так и с ассоциированной с ними информацией. Специалистам в данной области необходимо владеть базовыми понятиями в различных сферах: во-первых, биологической терминологией для описания свойств биологических образцов и всех процессов обработки и исследований, во-вторых, медицинской терминологией для аннотирования и интерпретации клинической информации, в-третьих, основами информационных технологий для управления большими объемами данных, включая их анализ, и, в-четвертых, нормативно-правовой терминологией, в т.ч. знанием основных федеральных и региональных законов, а также подзаконных актов в области защиты персональных данных и соблюдения всех норм права. Таким образом, терминология в области биобанкирования является очень разнообразной и обширной в связи с тем, что данная область охватывает сразу несколько больших отраслей науки. Создание единого глоссария позволит объединить все основные понятия и термины, наиболее востребованные заинтересованными в биобанкировании специалистами

разных отраслей, что поможет в будущем привести работу в этой сфере к единому стандарту по всей стране.

Основная цель подготовки глоссария — это создание точного, профессионального и юридически грамотного инструмента, содержащего доступную и понятную широкому кругу исследователей информацию.

Основная часть

Более десяти лет назад зарубежные коллеги, работающие в области биобанкирования, поставили перед собой задачу создать общую инфраструктуру для совместного использования всех доступных ресурсов биобанков [1, 2]. Практически сразу возник вопрос о гармонизации работы биобанков [3] и создания их единого реестра [4]. В это же время региональными и международными организациями начали разрабатываться первые глоссарии. Для этого проводились различные исследования по вопросам использования самых распространенных терминов [5]. Некоторые биобанки, например, Биобанк Швеции [6] или Биобанк Университета Дьюка (США) [7] самостоятельно разработали глоссарии, которые по сей день успешно используются не только внутри данных организаций, но и являются у себя в регионе эталонными. Однако пионерами в вопросах стандартизации является Международное сообщество биологических и экологических репозиторий ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). В 2005г впервые были опубликованы Лучшие практики ISBER для репозиторий (Best Practices), которые отражают коллективный опыт членов этого сообщества и которые получили широкое распространение и поддержку других специалистов в области биобанкирования [8]. В этом документе, помимо эффективных

методов управления коллекциями и хранилищами образцов, был представлен глоссарий, содержащий в себе наиболее значимые термины.

29 декабря 2018г для решения задачи по созданию в России полноценной сети биобанков, депозитариев и коллекций биоматериалов была создана Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), основной целью которой является объединение усилий специалистов в области биобанкирования, оказание специализированных и образовательных услуг в области биобанкирования, а также содействие в разработке и реализации научных и практических проектов и программ, связанных с использованием фондов и инфраструктуры биобанков [9]. В Ассоциацию (НАСБИО) входит большинство ведущих в этой области организаций России: государственных и коммерческих. Одной из ключевых тем в повестке дня НАСБИО является разработка и утверждение единого Глоссария биобанков Российской Федерации.

Несмотря на авторитетность международных организаций, зарубежные глоссарии, в т.ч. перечисленные выше, не являются универсальными, и не соотносятся с действующим законодательством РФ. Каждый такой глоссарий создан с учетом законодательной базы страны или территории, где он был написан. Например, в Европейском союзе широко используется терминологический словарь Европейской исследовательской инфраструктуры BVMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium) [10]. В качестве исключения можно выделить глоссарий 4-го издания Лучших практик ISBER [8], который успешно применяется во всем мире, т.к. содержит максимально распространенные и общие термины. По этой причине он был взят за основу глоссария НАСБИО. Однако в связи с тем, что некоторые определения уже имеют конкретное значение в законодательной базе РФ, для корректного ее использования было недостаточно просто перевести международную терминологию на русский язык. Стояла задача проработать множество российских и международных документов в области биобанкирования, включая нормативные акты, рекомендации, ГОСТы, науч-

ные статьи и учебники. Важно было сопоставить введенные термины с уже имеющимися тезаурусами по другим тематикам, чтобы не допустить двойного толкования значимых терминов. Помимо этого, в глоссарии представлены термины, встречающиеся впервые в подобного рода изданиях, определения которых были составлены самостоятельно экспертами НАСБИО (авторская версия).

Можно выделить несколько основных этапов составления глоссария:

1. Перевод документации. В контексте биобанкирования подавляющее большинство полезной информации было собрано из зарубежных источников.

2. Объединение всех терминов в один документ. Была проведена работа со всеми известными словарями, учебниками, статьями и справочниками по теме, были добавлены ключевые термины из смежных областей наук.

3. Сопоставление терминологии с другими тезаурусами — для исключения двойного толкования.

4. Исключение определений, уже имеющих значение в законодательной базе РФ. При их использовании была выбрана ссылка на конкретный правовой документ.

5. Добавление новых терминов, не встречающихся ранее в подобных изданиях. При поиске значения узкоспециализированных лексических единиц была использована обобщенная экспертная оценка специалистов в данной области.

6. Распределение терминов по группам. В разработанном глоссарии вся терминология поделена на несколько групп терминов, каждая из которых соответствует определенной тематике:

- Биобанк, биообразцы,
- Аудит, контроль качества,
- Общие рабочие термины,
- Юридические и этические термины,
- Криобиология,
- Информационные технологии,
- Оборудование.

В готовый документ вошло 161 определение с подробным описанием (Приложение 1), включая перевод терминов на английский язык, необходимый для консолидации работы специалистов с международным сообществом.

Приложение 1

ГЛОССАРИЙ

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
БИОБАНК, БИООБРАЗЦЫ			
БАНК КЛЕТОК	<i>Cell bank</i>	Банк, предназначенный для длительного хранения охарактеризованных культур клеток в условиях низких температур, а также ассоциированной информации.	[11]
БАНК ПУПОВИННОЙ КРОВИ	<i>Cord blood bank</i>	Банк, предназначенный для хранения пуповинной крови или клеток, выделенных из пуповинной крови, в криогенных условиях.	Авторская версия

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
БАНК ТКАНЕЙ	<i>Tissue bank</i>	Банк, предназначенный для хранения человеческих тканей с целью их медицинского исследования или применения/трансплантации.	[11]
БИОБАНК (БИОРЕПОЗИТОРИЙ, БИОДАТАБАНК)	<i>Biobank</i>	Организация или подразделение организации, которая может принимать, обрабатывать, хранить и распространять биологические образцы и ассоциированные с ними данные для текущих и будущих исследований, диагностики и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием.	Авторская версия
БИОБАНК ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ	<i>Research Biobank</i>	Биобанк, содержащий биологические образцы и ассоциированную информацию, целью которого является проведение научных исследований с их использованием.	Авторская версия
БИОБАНК БИОРАЗНООБРАЗИЯ	<i>Biodiversity biobank</i>	Исследовательский биобанк, целью которого является создание, поддержание и изучение коллекций разнообразных на генетическом уровне биологических образцов различных организмов (например, животных, растений, грибов, микроорганизмов; также включает многие виды образцов природного происхождения).	[8]
БИОБАНК ПОПУЛЯЦИОННЫЙ	<i>Population biobank</i>	Исследовательский биобанк, целью которого является изучение популяции и проведение комплексного обследования различных групп населения для определения профиля биомаркеров, свойственных данной популяции, в т.ч. генетических основ и частоты наиболее распространенных заболеваний.	[12]
БИОБАНК НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ	<i>Nosology biobank</i>	Исследовательский биобанк, целью которого является изучение болезней человека с использованием биологических образцов людей с тем или иным заболеванием для поиска новых биомаркеров, определения эффективности лечения, оценки генетических факторов риска развития болезней и др.	[13]
БИОБАНК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ	<i>Diagnostic biobank</i>	Биобанк, содержащий биологические образцы, собранные и используемые в диагностических целях.	Авторская версия
БИОБАНК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ	<i>Therapeutic biobank</i>	Биобанк, содержащий биологические образцы, используемые в терапевтических целях.	Авторская версия
БИОБАНКИРОВАНИЕ (БАНКИРОВАНИЕ)	<i>Biobanking</i>	Процесс сбора биологического материала для получения, обработки, хранения и предоставления биологических образцов с ассоциированными данными для использования в текущих исследованиях и в будущем.	[8]
БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЖИДКОСТЬ	<i>Body fluids</i>	Жидкость, производимая организмом (амниотическая жидкость, гной, желчь, кровь, лимфа, мокрота, молозиво, молоко, моча, носовая слизь, плевральная жидкость, пот, секрет предстательной железы, слизь слизистых оболочек, синовиальная жидкость, сперма, спинномозговая жидкость, тканевая жидкость, транссудат, ушная сера, хилус, экссудат).	[14]
БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ (БИОМАТЕРИАЛ)	<i>Biological material</i>	Биологические жидкости, ткани, клетки, секреты и продукты жизнедеятельности человека, физиологические и патологические выделения, мазки, соскобы, смывы, биопсийный материал в нативном состоянии.	[15]
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ОБРАЗЕЦ (БИООБРАЗЕЦ, ОБРАЗЕЦ)	<i>Sample</i>	Идентифицированный образец клеток, тканей, биологических жидкостей человека, секретов, продуктов жизнедеятельности человека, физиологических и патологических выделений, мазков, соскобов, смывов, полученный из биологического материала, взятого непосредственно у субъекта (донора/пациента) в определенный момент времени, в соответствии с СОП. В контексте биологического разнообразия — это отдельное животное, растение и т.д. или их часть, используемая в качестве экземпляра/вида/популяции и т.д., либо тип (типовой образец), собранный для научного исследования и/или находящийся на хранении в качестве документального подтверждения результатов исследования.	Авторская версия
БИОМОЛЕКУЛА	<i>Biomolecule</i>	Органическое вещество, синтезируемое живыми организмами, в частности, белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты и др.	[16]
БИООБРАЗЕЦ ПЕРВИЧНЫЙ	<i>Primary sample</i>	Биологический образец, взятый непосредственно у донора/пациента.	Авторская версия
БИООБРАЗЕЦ ВТОРИЧНЫЙ	<i>Secondary sample</i>	Биологический образец, полученный из первичного образца путем первичной обработки.	Авторская версия

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛЕТОЧНЫЙ ПРОДУКТ	<i>Biomedical cell-based product</i>	Комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения (далее — лекарственные препараты), и (или) фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и (или) медицинскими изделиями.	[15]
ВИРТУАЛЬНЫЕ КОЛЛЕКЦИИ	<i>Virtual collections</i>	Коллекции оцифрованных форм представления образцов (например, оцифрованные гистологические изображения, окрашенные с помощью гистологических красителей, гистопрепараты тканей, подготовленные для иммуногистохимического анализа, цифровые изображения образцов, молекулярные данные), которые хранятся и исследуются в другом месте, либо представление каталогов образцов, которые хранятся в другом месте.	[8]
КОЛЛЕКЦИЯ	<i>Collection</i>	Группа биологических образцов, выделенных для целей исследования, диагностики и/или терапии, объединенная общими свойствами и/или параметрами.	[8]
ПРОБА	<i>Specimen</i>	Отдельно взятая единица биологического образца или продукта, предназначенная для дальнейшей работы с ним.	Авторская версия
ПРОДУКТ (БИОЛОГИЧЕСКИЙ)	<i>Product</i>	Вещество или комплекс веществ, полученных из живого организма и используемых для изучения, диагностики, профилактики и лечения заболеваний.	Авторская версия
ХРАНЕНИЕ (БИОЛОГИЧЕСКИХ) ОБРАЗЦОВ	<i>Samples storage</i>	Содержание биологических образцов в определённых условиях при установленных параметрах температуры, влажности, освещенности и т.п.	Авторская версия
ЭЛЕКТРОННЫЙ КАТАЛОГ БИОБАНКА	<i>E-catalog; inventory</i>	Регистр учета образцов, находящихся в биобанке, представлен в электронной форме в свободном (или ограниченном) доступе. Включает в себя описание коллекции, список образцов, ассоциированную информацию (кроме персональных данных).	Авторская версия
АУДИТ, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА			
АКТ ПРИЕМА-ПЕРЕДАЧИ (БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ)	<i>Acceptance certificate</i>	Документ, в котором содержится перечень биологических образцов, подлежащих передаче биобанку/из биобанка (другому биобанку, организации, физическому лицу). Документ является двусторонним, в связи с чем предполагает составление в двух экземплярах.	Авторская версия
АННОТАЦИЯ	<i>Annotation</i>	Дополнительная информация, связанная с конкретным пунктом в документе или иным фрагментом информации.	[8]
АУДИТ	<i>Audit</i>	Независимая документированная проверка процедур, записей, функциональных обязанностей персонала, материалов, оборудования, помещений и/или поставщиков в порядке надзора с целью оценки соблюдения письменных СОП, требований законодательства и нормативных положений.	[8]
ВАЛИДАЦИЯ	<i>Validation</i>	Подтверждение путем представления объективных доказательств того, что требования для конкретного использования или применения были выполнены.	[17]
ВЕРИФИКАЦИЯ	<i>Verification</i>	Подтверждение, посредством представления объективных свидетельств того, что установленные требования были выполнены.	[17]
ДОКУМЕНТ	<i>Document</i>	Письменный, печатный или электронный материал, который подтверждает какой-либо факт или право на что-либо.	[8]
ДОКУМЕНТАЛЬНЫЙ (АУДИТОРСКИЙ) СЛЕД	<i>Audit trail</i>	Документация, позволяющая восстановить ход событий.	[18]
МЕНЕДЖМЕНТ КАЧЕСТВА	<i>Quality control (QC)</i>	Часть менеджмента качества, направленная на выполнение требований к качеству.	[17]
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА	<i>Quality assurance (QA)</i>	Часть менеджмента качества, направленная на создание уверенности в том, что требования к качеству будут выполнены.	[17]
РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ	<i>Operating manual (operations manual)</i>	Документ нормативно-технического характера, который является частью пакета документации, прилагаемой к оборудованию или расходным материалам. Содержит в себе сведения о конструктивных особенностях продукции, ее составных частях, принципе действия и требованиях по безопасности во время эксплуатации, ремонту и обслуживанию.	[8]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ	<i>Quality management system (QMS)</i>	Организационная структура с определёнными обязанностями, процедурами, процессами и ресурсами для внедрения управления качеством, включая всю деятельность, прямо или косвенно влияющую на качество. Является частью системы менеджмента применительно к качеству.	[17]
СТАНДАРТНАЯ ОПЕРАЦИОННАЯ ПРОЦЕДУРА (СОП)	<i>Standard operating procedure (SOP)</i>	Документально оформленный набор инструкций или пошаговых действий, которые надо осуществить для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.	[19]
АНАЛИЗ РИСКОВ	<i>Risk analysis</i>	Систематическое использование информации для определения источников и количественной оценки риска.	[20]
ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ, МЕДИЦИНСКАЯ КАРТА	<i>Medical record, history</i>	Основной медицинский документ, в котором содержатся все необходимые сведения о пациенте, развитии его заболевания, этиологических и патогенетических факторах, способствующих возникновению и прогрессированию болезни, о результатах клинико-лабораторного и инструментального обследования больного и эффективности проводившейся терапии. Медицинская карта заполняется на каждого пациента при первом обращении за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение.	[21]
ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ	<i>Baseline</i>	Информация, собранная в начале исследования, с которой соразмеряются отклонения, найденные в процессе исследования.	[11]
КАЧЕСТВО	<i>Quality</i>	Степень соответствия совокупности характеристик, присущих объекту, требованиям.	[17]
НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА	<i>Good Clinical Practice (GCP)</i>	Международный этический и научный стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования. Примечание: также известна как “текущая Надлежащая клиническая практика” — cGCP (current Good Clinical Practice).	[18]
НАДЛЕЖАЩАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА	<i>Good Laboratory Practice (GLP)</i>	1. Группа принципов, создающих те рамки, в пределах которых планируются, осуществляются и контролируются исследования, фиксируются и сохраняются их результаты, а также создаются отчёты по ним в лабораториях, производящих любые виды проверок. 2. Правила, нормы и руководства для лабораторий, проводящих доклинические исследования. Примечание: также известна как “текущая надлежащая лабораторная практика” — cGLP (current Good Laboratory Practice).	[22]
НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА	<i>Good Manufacturing Practice (GMP, EU GMP)</i>	1. Европейский стандарт, применяемый на международном уровне для управления качеством, который гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию. 2. Требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения. Примечание: также известна как “текущая надлежащая производственная практика” — cGMP (current Good Manufacturing Practice).	[23]
НЕСОБЛЮДЕНИЕ, НЕСООТВЕТСТВИЕ	<i>Non-compliance</i>	Невозможность соответствовать принятым стандартам, требованиям, правилам или законам.	[24]
НОРМАТИВ	<i>Regulation</i>	Технический показатель норм, в соответствии с которыми производится работа, и оцениваются ее результаты.	[11]
НОРМЫ	<i>Rules</i>	Правила или предписания, действующие в определенной сфере и требующие своего выполнения.	[11]
ОБСЛУЖИВАНИЕ	<i>Handling</i>	Комплекс работ, направленных на поддержание устройства, узла, механизма, системы, агрегата в технически исправном состоянии. Целью обслуживания также является предупреждение появления неисправных состояний и отказов путем замены наиболее слабых частей на новые; диагностика состояния.	[11]
ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА	<i>Training of personnel</i>	Процесс предоставления и совершенствования знаний, навыков и качеств для удовлетворения требований.	[25]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
ОТКЛОНЕНИЕ	<i>Deviation</i>	Отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.	[23]
ОЦЕНКА ОПАСНОСТИ (ДЛЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ)	<i>Hazard assessment</i>	Оценка предполагаемой частоты и выраженности нежелательных явлений, которые могут возникнуть в результате контакта субстанции с окружающей средой.	[26]
ОЦЕНКА РИСКОВ	<i>Risk assessment</i>	Определение количественным или качественным способом величины (степени) рисков. Оценка рисков для качества должна базироваться на научных данных, опыте производства и быть непосредственно связанной с защитой пациента.	[23]
ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ (ДОНОРА, ПАЦИЕНТА)	<i>Physical evaluation, assessment</i>	Документально зафиксированный результат осмотра и других методов обследования потенциального донора (пациента), произведённого уполномоченными для этого профессионалами.	[11]
ОЦЕНКА, ОБСЛЕДОВАНИЕ ДОНОРОВ	<i>Donor evaluation</i>	Процедура определения пригодности индивида, живого или мёртвого, для донорства биоматериала.	[27]
РЕГИСТР, РЕЕСТР	<i>Registry</i>	Хранилище данных, собранных по донорам (пациентам) биоматериала, с целью аудита, оценки клинических исходов, гарантии качества, валидации, организации и планирования, исследования и контроля над заботой об их здоровье. Примечание: синонимы (список, перечень, опись).	[11]
СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА	<i>Quality management</i>	Совокупность взаимосвязанных или взаимодействующих элементов организации для разработки политик, целей и процессов для достижения этих целей.	[17]
СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА	<i>Quality management system (QMS)</i>	Часть системы менеджмента применительно к качеству.	[17]
СТАНДАРТИЗАЦИЯ	<i>Standardization</i>	Деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышения конкурентоспособности продукции, работ и услуг.	[28]
УПОЛНОМОЧЕННЫЙ ОРГАН	<i>Competent Authority (CA)</i>	Человек или организация, которая законным образом наделена властью, возможностями или полномочиями по выполнению обозначенной функции.	[11]
УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ	<i>Risk management</i>	Систематическое применение стратегий, процедур и методов управления для анализа, оценки и контроля рисков.	[29]
УТВЕРЖДЕНИЕ, ОДОБРЕНИЕ	<i>Authorisation</i>	Разрешение на использование продукта, метода, материала или технологии, которое выдает вышестоящая организация/орган здравоохранения.	[11]
ЭФФЕКТИВНОСТЬ	<i>Efficiency</i>	Соотношение между достигнутым результатом и затраченными ресурсами.	[11]
ПРОВЕРКА (ОЦЕНКА) СТАБИЛЬНОСТИ	<i>Stability testing</i>	Определение срока хранения вещества или биообразца при определенных условиях и способе применения.	[11]
ОБЩИЕ РАБОЧИЕ ТЕРМИНЫ			
АЛИКВОТА	<i>Aliquot</i>	Точно измеренная кратная часть пробы биоматериала/биообразца, взятая для хранения и/или анализа, которая сохраняет свойства основного источника.	[8]
АЛИКВОТИРОВАНИЕ	<i>Aliquot/Aliquoting</i>	Процесс разделения биоматериала/биообразца на отдельные части.	[8]
АНАЛИТ	<i>Analyte</i>	Компонент пробы с измеримым свойством.	[30]
АУТОПСИЯ (НЕКРОПСИЯ)	<i>Autopsy</i>	Посмертная процедура исследования органов и тканей тела с целью определения причины смерти или патологического состояния.	[8]
БЕЗОПАСНОСТЬ	<i>Safety</i>	Процессы, процедуры и технологии обеспечения отсутствия негативных воздействий по отношению к личности или обществу.	[8]
БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	<i>Biosafety</i>	Система медико-биологических, организационных и инженерно-технических мероприятий и средств, направленных на защиту работающего персонала, населения и окружающей среды от воздействия патогенных биологических агентов за счет применения принципов изоляции и оценки рисков.	[31]
БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ	<i>Biostability</i>	Способность материала, продукта или устройства сохранять свои структуру, свойства и химический состав в биологических средах.	[11]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
БИОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫЙ ФАКТОР	<i>Biohazard</i>	Событие, условие, свойство, эпидемический, эпизоотический, эпифитотический процессы или их комбинация, являющиеся причиной возможного воздействия патогенных биологических агентов (патогенов), паразитических организмов и содержащих их объектов, которые способны нанести вред здоровью человека, животным и (или) растениям, продукции животного и (или) растительного происхождения и (или) окружающей среде.	[32]
БИОМАРКЕР	<i>Biomarker</i>	Молекулярный индикатор определенного биологического свойства.	[11]
БИОПСИЯ	<i>Biopsy</i>	Взятие фрагмента ткани (тканей) у живого донора/пациента с целью выделения клеток или проведения диагностики.	[11]
ВТОРИЧНАЯ ОБРАБОТКА	<i>Secondary processing</i>	Технологии получения и очистки биологических продуктов. Примечание: например, выделение нуклеиновых кислот, которые не являются биологическим материалом, но являются биологическим продуктом, полученным из биологического материала.	Авторская версия
ДЕЗИНФИЦИРУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО	<i>Disinfectant</i>	Химическое вещество, которое в небольших концентрациях обладает широким спектром бактерицидного действия.	[8]
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК	<i>Cell viability</i>	Способность клеток поддерживать состояние, необходимое для выполнения ими специфических функций, включая возможность реализации митотического потенциала.	[11]
ЖУРНАЛ, ЛАБОРАТОРНЫЙ ЖУРНАЛ (ДНЕВНИК)	<i>Laboratory journal</i>	Форма записи и сами записи о всех событиях и манипуляциях, в соответствии с СОП.	[11]
ЗАГРЯЗНИТЕЛЬ (КОНТАМИНАНТ)	<i>Contaminant</i>	Любой природный или антропогенный агент, попадающий в окружающую среду или в пробу в количествах, превышающих допустимые фоновые значения и вызывающий тем самым её загрязнение.	[11]
ЗАГРЯЗНЕНИЕ (КОНТАМИНАЦИЯ)	<i>Contamination</i>	Процесс попадания в среды, ткани или материалы биологических (заражение), физических или химических (загрязнение) загрязнителей или случайное попадание, или рост вредоносных инфекционных агентов, таких как бактерии, дрожжи, плесневые и другие грибы, вирусы, прионы, простейшие, или их токсинов и продуктов метаболизма. Загрязнение/заражение отличается от колонизации, которая является естественным с биологической точки зрения присутствием микроорганизмов.	[11]
ИЗМЕНЧИВОСТЬ	<i>Variability</i>	Разнообразие того или иного признака.	[11]
ИНЦИДЕНТ	<i>Incident</i>	Внеплановое событие, которое не соответствует СОП или применимому законодательству и нормативным положениям, произошедшее во время извлечения биологического образца, его обработки, маркировки, хранения или распределения и способное повлиять на последующее использование этих биологических образцов.	[8]
КАЛИБРОВКА	<i>Calibration</i>	Процесс регулировки выходных данных или показаний измерительного прибора для приведения в соответствие со значением, заданным в соответствующем стандарте, с учетом определенной точности.	[8]
КАРАНТИН	<i>Quarantine</i>	1. Комплекс мероприятий, направленных на ограничение контактов (изоляция) инфицированного или подозреваемого в инфицированности лица (группы лиц), животного, груза, товара, транспортного средства или населенного пункта. 2. Статус веществ и материалов, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении.	[11, 23]
КОНТАКТ С ВНЕШНЕЙ СРЕДОЙ	<i>Exposition to the environment</i>	Момент, в который биологический материал подвергается или может подвергаться воздействию внешней среды.	[11]
КОНТЕЙНЕР	<i>Container</i>	Емкость, используемая для хранения или транспортировки.	[8]
КОНТРОЛЬ	<i>Control</i>	Стандарт, против которого оцениваются экспериментальное(ые) наблюдение(я), или проверка, а также наблюдение с целью проверки.	[33]
МАРКИРОВКА	<i>Label</i>	Любой письменный, графический или печатный материал, например, баркод, нанесенный на контейнер с биологическим образцом или его упаковку с целью его дальнейшей идентификации.	[8]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
МУЛЬТИПОТЕНТНОСТЬ	<i>Multipotency</i>	Способность давать начало ограниченному числу типов клеток.	[8]
ОБРАБОТКА (ПРОЦЕССИНГ)	<i>Processing</i>	Все операции, относящиеся к работе с биологическим материалом и биологическими образцами.	Авторская версия
ПАРТИЯ (ЛОТ)	<i>Lot</i>	Определенное количество расходных материалов, например, реактивов, лабораторного пластика, произведенного в одно время с использованием одного процесса и постоянных условий производства, обозначенное уникальным идентификационным (серийным) номером.	[8]
ПЕРВИЧНАЯ ОБРАБОТКА	<i>Primary processing</i>	Технологии, применяемые на начальных стадиях обработки биологического материала, например, центрифугирование цельной крови для получения плазмы, сыворотки.	Авторская версия
ПЛЮРИПОТЕНТНОСТЬ	<i>Pluripotency</i>	Способность давать начало всем линиям клеток, за исключением тех, которые относятся к внеэмбриональным тканям.	[8]
ПОВРЕЖДЕНИЕ, ОТКАЗ	<i>Failure</i>	Повреждение — это событие, которое заключается в нарушении исправного состояния объекта при сохранении работоспособного состояния. Отказ — это нарушение работоспособности объекта, при котором система или элемент перестает выполнять целиком или частично свои функции.	[11]
ПРЕДСТАВИТЕЛЬНЫЙ, РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ	<i>Representative</i>	Дающий объективное представление о чем-либо; являющийся типичным представителем большого количества, совокупности чего-либо; типичная часть целого.	[11]
ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	<i>Prospective trial</i>	Исследование, в котором группа, сформированная в настоящее время, прослеживается в будущем (группу наблюдения формируют до того, как наступили исходы). Проспективный сбор — сбор биологических образцов в целях предполагаемого применения в будущем.	[8]
ПРОЦЕССИНГ (ОБРАБОТКА, ПРОБОПОДГОТОВКА)	<i>Processing</i>	Комплекс процедур, проводимых с биологическими образцами после его сбора до момента его распределения или утилизации, включающих в себя первичную и вторичную обработку.	[8]
ПРЯМОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ	<i>Direct use</i>	Любая процедура, при которой биологический материал используется без какого-либо хранения.	[34]
РАСПРОСТРАНЕНИЕ (ВЫДАЧА)	<i>Distribution</i>	Процесс, включающий получение запроса на выдачу биологических образцов, отбор подходящих биологических образцов и окончательную проверку в совокупности с последующей транспортировкой и доставкой биологических образцов в другое хранилище, центр сбора биологических образцов или лабораторию.	[8]
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	<i>Retrospective trial</i>	Исследование, которое опирается на информацию о событиях, имевших место в прошлом (исходы наступили до того, как начато исследование).	[8]
СБОР	<i>Collection</i>	Комплекс процедур, включающих в себя информирование пациентов и/или доноров об исследовании, взятие биоматериала, его маркировку, анонимизацию и транспортировку в место хранения и исследования.	[8]
СЛУЧАЙНОСТЬ	<i>Accident</i>	Проявление результата непредвиденного пересечения (совпадения) независимых процессов или событий.	[11]
СПЕЦИФИКАЦИИ (ХАРАКТЕРИСТИКИ)	<i>Specifications</i>	Перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Понятие “соответствие спецификации” означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости.	[23]
СТЕРИЛЬНОСТЬ	<i>Sterility</i>	Отсутствие в среде, организме или каком-либо материале жизнеспособных микроорганизмов и их спор.	[8]
ТАКСОН	<i>Taxon</i>	Таксономическая группа любого ранга. В современных биологических классификациях таксоны формируют иерархическую систему: каждый таксон, с одной стороны, состоит из одного или большего числа таксонов более низкого уровня общности, в то же время каждый таксон является частью другого таксона — группы более высокого уровня общности. Такая иерархическая система именуется таксономической иерархией, а различные её уровни — таксономическими рангами.	[8]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
ТЕСТ-СИСТЕМА	<i>Test system</i>	Биологическая, химическая или физическая система в отдельности или в комбинации, используемая в исследовании.	[22]
ТОТИПОТЕНТНОСТЬ	<i>Totipotency</i>	Способность давать начало клеткам всех типов, включая внеэмбриональные ткани.	[8]
ХОЛОДОВАЯ ЦЕПЬ	<i>Cold chain</i>	Совокупность постоянно осуществляемых мер, направленных на создание и поддержание определенного температурного режима при транспортировке и хранении груза.	[8]
ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ОШИБКА	<i>Human error</i>	Ошибка, сделанная оператором, а не вызванная неправильным планированием процесса, или аппаратным сбоем (например, компьютерным).	[11]
ЧИСТОЕ ПОМЕЩЕНИЕ	<i>Clean room</i>	Помещение, в котором контролируется концентрация аэрозольных частиц и которое спроектировано, построено и эксплуатируется так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц в нем.	[35]
ЧИСТОТА	<i>Purity</i>	Степень свободы от примесей.	[11]
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	<i>Sensitivity</i>	В биологии: способность живых организмов воспринимать сигналы внешних и внутренних раздражителей; способность отдельных клеток воспринимать сигналы биологически активных веществ. В статистике: степень ответа на изменения входных данных/компонентов теста. При выполнении технологических процессов: свойство средства измерений, определяемое отношением изменения выходного сигнала этого средства к вызывающему его изменению измеряемой величины.	[11]
ШТРИХ-КОД (БАРКОД)	<i>Barcode</i>	Оптическое представление данных, относящихся к тому объекту, к которому он прикреплен, считываемое машинным методом.	[11]
ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ			
АНОНИМИЗАЦИЯ (ОБЕЗЛИЧИВАНИЕ)	<i>Anonymization (depersonalization)</i>	Действия, в результате которых становится невозможным без использования дополнительной информации определить принадлежность персональных данных конкретному субъекту персональных данных.	[36]
БЕЗВОЗМЕЗДНЫЙ	<i>Non-remunerated</i>	Не подразумевающий вознаграждения, возмещения, платы.	[37]
БЛАГОПОЛУЧИЕ ПАЦИЕНТА	<i>Patient's well-being</i>	Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в исследовании.	[18]
БЛИЗКИЕ РОДСТВЕННИКИ	<i>Next of kin (Close relative)</i>	Ближайший кровный родственник или родственники индивида, включая супруга (супругу), детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушек, бабушек.	[27]
ВЫХОД ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ	<i>Withdrawal (from the study)</i>	Неотъемлемое право донора (пациента) на выход из исследования (или на отказ от донорства), которым он может воспользоваться в любой момент, до или после подписания информированного добровольного согласия.	[11]
ДЕИДЕНТИФИКАЦИЯ	<i>De-linking</i>	Кодирование образцов уникальными номерами, с целью связывания образцов с данными донора. В результате деидентификации исследователи получают информацию о доноре без персональных данных. Является одним из вариантов анонимизации.	[8]
ДОБРОВОЛЬНОСТЬ	<i>Voluntarity/ Voluntariness</i>	Совершение или действие по собственному желанию, а не по принуждению.	[11]
ДОНОР БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА (ДАЛЕЕ — ДОНОР)	<i>Donor</i>	Человек, который при жизни предоставил биологический материал, или человек, у которого биологический материал получен после его смерти, констатированной в порядке, установленном законодательством РФ. Применительно к некоторым биологическим образцам в качестве доноров могут выступать другие живые организмы. Применимо также к животным.	[15]
ИДЕНТИФИКАТОР	<i>Identifier/ identifying/ identifiable information</i>	Информация (например, ФИО, номер страховки, медицинская карта или учетный номер в патологическом исследовании и т.п.), которая позволяет установить личность испытуемого. Применительно к некоторым биологическим образцам данная информация может включать наименование таксона и номер коллекции.	[8]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ КОД СУБЪЕКТА	<i>Subject identification code</i>	Уникальный код, присваиваемый каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах, относящихся к исследованию.	[18]
ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ	<i>Informed consent</i>	Добровольное согласие индивида на донорство тканей или клеток или на участие в клиническом исследовании, или прохождение диагностических, терапевтических или предварительных процедур, основанное на достаточном знании и понимании соответствующей информации, касающейся характера, значения, последствий и рисков, связанных с вышеперечисленными процедурами. Дается любым дееспособным индивидом, или, в случае его недееспособности — его или её законным представителем.	[27]
ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛЮДЯХ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	<i>Clinical research</i>	Системное исследование с участием одного или более человек в качестве субъекта, проводимое для оценки безопасности или функциональных характеристик медицинского изделия.	[38]
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ	<i>Counselling</i>	Процесс беспристрастного, объективного предоставления доступной, детальной информации донору биологического материала (пациенту) перед подписанием информированного добровольного согласия и планируемым медицинским вмешательством.	[11]
КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ; ЗАЩИТА ДАННЫХ	<i>Privacy</i>	Засекречивание всех персональных данных и соблюдение мер безопасности согласно действующему законодательству. Доступ к регистрам и данным, включающим персональную информацию о доноре (пациенте), должен быть открыт только для индивидов, уполномоченных ответственным лицом, и для уполномоченных органов, с целью проверки и контроля. Всю информацию, к которой имеют доступ третьи стороны, следует сделать анонимной, чтобы невозможно было идентифицировать ни доноров, ни реципиентов.	[36]
КРИТЕРИИ ОТБОРА	<i>Eligibility criteria</i>	Заданные критерии, согласно которым можно определить, подходит или нет определённый индивид для какой-либо цели.	[11]
МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО	<i>Intervention</i>	Выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.	[27]
ОПРОС	<i>Questionnaire, Survey, Interview</i>	Инструмент сбора анамнеза, иных сведений о субъекте, а также получения информированного добровольного согласия у живых совершеннолетних дееспособных доноров (пациентов) или родственников/осведомлённых о жизни посмертного, несовершеннолетнего или признанного в установленном порядке недееспособным донора (пациента).	[11]
ОТБОР, СКРИНИНГ	<i>Screening (of donors)</i>	Отбор — выделение кого-либо из группы лиц по определенным признакам; скрининг — первичное обследование с целью установления соответствия донора критериям, интересующим исследователя.	[11]
ОТКРЫТОСТЬ	<i>Transparency</i>	Подход к организации и проведению работ в какой-либо области деятельности на основе свободного доступа пользователей к информации, добровольного и равноправного участия всех заинтересованных сторон в разработке и обсуждении документа.	[39]
ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗДОРОВЬЕ	<i>Health Impact Assessment (HIA)</i>	Практический подход, позволяющий судить о потенциальном воздействии на здоровье популяции, особенно уязвимых и неблагополучных групп населения, со стороны политического курса, программы или проекта. В результате проведения оценки воздействия для властей и заинтересованных сторон вырабатываются рекомендации с целью максимального увеличения пользы и уменьшения негативных сторон воздействия, вынесенного на оценку.	[40]
ПАЦИЕНТ	<i>Patient</i>	Человек, получающий медицинскую помощь, подвергающийся медицинскому наблюдению и/или лечению по поводу какого-либо заболевания, патологического состояния или иного нарушения здоровья и жизнедеятельности, а также пользующийся медицинскими услугами независимо от наличия у него заболевания.	[27]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ	<i>Personal data/ Private information</i>	Любая информация, относящаяся прямо или косвенно к определенному или определяемому физическому лицу (субъекту персональных данных).	[36]
СОГЛАШЕНИЕ О ПЕРЕДАЧЕ МАТЕРИАЛА	<i>Material transfer agreement</i>	Соглашение, регулирующее порядок передачи биологического материала, биообразцов, биологических продуктов и/или данных по исследованию между двумя организациями, когда получатель намерен использовать их для собственных (в т.ч. научных) целей. В нем определяются права и обязательства поставщика и получателя в отношении использования материалов.	[8]
СУБЪЕКТ (СУБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ)	<i>Subject</i>	Донор/пациент, принимающий участие в исследовании.	Авторская версия
ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ	<i>Ethics committee</i>	Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.	[18]
КРИОБИОЛОГИЯ			
ВИТРИФИКАЦИЯ	<i>Vitrification</i>	Процесс перехода жидкости при понижении температуры в стеклообразное состояние.	[8]
ВЫСУШИВАНИЕ	<i>Drying</i>	Тепломассообменный процесс удаления жидкости из твердых, жидких биоматериалов или биообразцов с помощью испарения.	[8]
ЖИДКИЙ АЗОТ	<i>Liquid nitrogen (LN₂)</i>	Вещество, используемое в качестве хладагента для охлаждения, транспортировки и хранения биоматериала, биообразцов и биопродуктов.	[8]
КОНСЕРВАЦИЯ	<i>Preservation</i>	Использование химических веществ, изменений в состоянии окружающей среды или других средств в процессе обработки и хранения для предотвращения или замедления биологического или физического повреждения биоматериала, биообразцов и биопродуктов.	[8]
КРИВАЯ ОХЛАЖДЕНИЯ	<i>Refrigeration curve</i>	График, показывающий зависимость между временем и температурой во время охлаждения биоматериала или биообразца.	[11]
КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ, КРИОКОНСЕРВАЦИЯ	<i>Cryopreservation</i>	Заморозка клеток, тканей и органов с соблюдением определенных процедур до температуры ниже -130° С и последующее длительное хранение. Предусматривает обязательное частичное или полное восстановление их жизнеспособности после разморозки.	[22]
КРИОПРОТЕКТОР	<i>Cryoprotectant</i>	Вещество или смесь веществ, используемых для защиты живых объектов (клеток, тканей, органов и пр.) от повреждений, вызванных воздействием сверхнизких температур в процессе криоконсервации.	[8]
ЛИОФИЛИЗАЦИЯ (прилаг. ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ), СУБЛИМИРОВАННАЯ СУШКА	<i>Lyophilization</i>	Способ сушки биологических материалов и биообразцов в замороженном состоянии под вакуумом, заключающийся в удалении воды из замороженных объектов путем сублимации льда.	[8]
ОБЕЗВОЖИВАНИЕ (ДЕГИДРАТАЦИЯ)	<i>Dehydration</i>	Процесс удаления воды из тканей.	[8]
СРЕДА (ДЛЯ) ХРАНЕНИЯ	<i>Storage media (medium)</i>	Раствор с определёнными буферными и другими химическими и физическими свойствами (рН, ионный состав, содержание криопротектора или консервирующего агента), в который биоматериал или биообразец помещается для временного или постоянного хранения, прошедший валидацию для такого применения.	[11]
СУХОЙ ЛЕД (СО ₂)	<i>Dry ice</i>	Вещество (диоксид углерода в твердой фазе) используемое в качестве хладагента для транспортировки и/или хранения биоматериала, биологических образцов и биопродуктов.	[8]
ТЕМПЕРАТУРА КРИСТАЛЛИЗАЦИИ (ТОЧКА КРИСТАЛЛИЗАЦИИ)	<i>Crystallization temperature</i>	Температура, при которой вещество совершает фазовый переход из жидкого состояния в твердое и обратно. В контексте регулируемой скорости охлаждения термин используется, как правило, для температуры, при которой у смеси вещества и криопротектора начинают образовываться первые кристаллы льда.	[8]

ТЕРМИН	ТЕРМИН (англ.)	ЗНАЧЕНИЕ	ИСТОЧНИК
ТЕМПЕРАТУРА СТЕКЛОВАНИЯ (T _g)	<i>Glass transition temperature (T_g)</i>	Температура, при которой не кристаллизующееся или не успевающее закристаллизоваться вещество становится твёрдым, переходя в стеклообразное состояние.	[8]
ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ	<i>Warm ischemia</i>	Период, в течение которого ткань или орган сохраняет температуру тела после прекращения или сокращения подачи крови.	[8]
ХОЛОДОВАЯ ИШЕМИЯ	<i>Cold ischemia</i>	Период, в течение которого ткань или орган охлаждается после прекращения или сокращения подачи крови.	[8]
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ			
БАЗА ДАННЫХ	<i>Database</i>	Совокупность данных, организованных в соответствии с концептуальной структурой, описывающей характеристики этих данных и взаимоотношения между ними, причем такая совокупность данных, которая поддерживает одну или более областей применения.	[41]
ИНФОРМАЦИОННАЯ (КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННАЯ) СИСТЕМА	<i>Data system</i>	Совокупность содержащейся в базах данных информации и обеспечивающих ее обработку информационных технологий и технических средств.	[42]
МОНИТОРИНГ, НАБЛЮДЕНИЕ	<i>Monitoring</i>	1. Непрерывный процесс отслеживания и регистрации параметров объекта в сравнении с заданными критериями. 2. Деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, СОП, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.	[11, 18]
ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ (ПО)	<i>Software</i>	Совокупность компьютерных программ и программных документов, необходимых для эксплуатации этих программ.	[43]
СИСТЕМА МОНИТОРИНГА	<i>Monitoring system</i>	Автоматизированная централизованная система, обеспечивающая удаленный сбор и анализ всех ключевых характеристик окружающей среды в помещениях и/или оборудовании, таких как температура, влажность, электроснабжение, наличие жидкости, дыма или движения.	[8]
ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКАЯ СИСТЕМА	<i>Telemetry system</i>	Совокупность устройств, обеспечивающих сбор сигналов со средств первичного преобразования, формирование телеметрических сигналов, передачу их по каналу связи, регистрацию и отображение телеметрических сообщений на приемной стороне.	[44]
ОБОРУДОВАНИЕ			
БОКС БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ (ПРОЦЕДУРНЫЙ БОКС, ЛАМИНАРНЫЙ ШКАФ)	<i>Biological safety cabinet (biosafety cabinet, biosafety hood)</i>	Специальное оборудование, отделяющее пространство работы с образцами от окружающего пространства, предназначенное для защиты оператора или одновременной защиты его и продукта от контаминирующих веществ, представляющих биологическую опасность. Может иметь 1, 2 или 3 степень защиты.	[8]
НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫЙ МОРОЗИЛЬНИК	<i>Ultra-low temperature freezer</i>	Морозильник, предназначенный для долгосрочного хранения биоматериала, биообразцов, биологических продуктов, реактивов и препаратов при ультранизких температурах (от -70 до -150° С).	Авторская версия
СОСУД ДЬЮАРА	<i>Dewar</i>	Сосуд с высокими теплоизоляционными свойствами, предназначенный для длительного хранения веществ при повышенной или пониженной температуре, использующийся, как правило, для транспортировки и хранения сжиженных газов, в частности, жидкого азота.	[8]
СОСУД "СУХОГО" ТИПА	<i>Dry shipper</i>	Изолированный контейнер или сосуд, используемый для транспортировки биоматериала или биообразцов в газовой фазе жидкого азота, сорбированного в пористых стенках.	[8]

Заключение

Экспертами НАСБИО подготовлен глоссарий, включающий основные определения и термины в области биобанкирования. Данный глоссарий предназначен для широкого круга специалистов, чья сфера деятельности имеет непосредственное отношение к биобанкированию, медицине, молекулярной биологии, генетике

и др. Несомненно, он будет полезен студентам и молодым ученым, желающим расширить свой кругозор или только начать работу в этой области. В дальнейшем планируется организовать на постоянной основе сбор замечаний и дополнений к разработанному глоссарию от экспертного сообщества с целью его регулярного обновления и актуализации.

Благодарности. Коллектив авторов благодарит О. П. Балановского (ИОГен РАН) и В. Ю. Сысоеву (ФФМ МГУ им. М. В. Ломоносова) за критические, но ценные замечания к созданному Глосарию.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при информационной поддержке Национальной ассоциации биобанков и специалистов

по биобанкированию (А. И. Муравьев, А. Ю. Ефименко, А. С. Готов), а также частично поддержано в рамках темы фундаментальных научных исследований (ФНИ) № АААА-А19-119021290033-1 (А. А. Михайлова, Ю. А. Насыхова, А. С. Готов), темы прикладных научных исследований (0908) в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (А. Ю. Ефименко).

Литература/References

1. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchet C, et al. Biobanking for Europe. Brief Bioinform. 2008;9(1):14-24. doi:10.1093/bib/bbm050.
2. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. Eur J Hum Genet. 2012;20:1105-11. doi:10.1038/ejhg.2012.96.
3. Mate S, Kampf M, Rödle W, et al. Pan-European Data Harmonization for Biobanks in ADOPT BBMRI-ERIC. Appl Clin Inform. 2019;10(04):679-92. doi:10.1055/s-0039-1695793.
4. Norlin L, Fransson MN, Eriksson M, et al. A minimum data set for sharing biobank samples, information, and data: MIABIS. Biopreserv Biobank. 2012;10:343-8. doi:10.1089/bio.2012.0003.
5. Fransson MN, Rial-Sebbag E, Brochhausen M, Litton JE. Toward a common language for biobanking. Eur J Hum Genet. 2015;23:22-8. doi:10.1038/ejhg.2014.45.
6. Biobank Sverige. Glossary and Terminology: <https://biobanksverige.se/english/research/useful-resources/glossary-and-terminology/> (13.10.2020).
7. Ellis H, Joshi MB, Lynn AJ, Walden A. Consensus-Driven Development of a Terminology for Biobanking, the Duke Experience. Biopreserv Biobank. 2017;15(2):126-33. doi:10.1089/bio.2016.0092.
8. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process. Biopreserv Biobank. 2018;16(1):3-6. doi:10.1089/bio.2018.0001.
9. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreserv Biobank. 2020. doi:10.1089/bio.2020.0049.
10. Grewal J, Mayrhofer MTh. (2019, April 1). BBMRI-ERIC ELSI Glossary. Zenodo. 2019. doi:10.5281/zenodo.3754255.
11. Akobyan ZhA, Gabbasova LA, Surina ER. Directory of international terms used in biomedicine. Moscow: Mozhajskij poligraficheskij kombinat, 2019. p.255. (In Russ.) Акопян Ж. А., Габбасова Л. А., Сурина Е. Р. Справочник международных терминов, применяемых в области биомедицины. Москва: Можайский полиграфический комбинат, 2019. с.255. ISBN: 978-5-8493-0448-9.
12. Reznik ON, Kuz'min DO, Skvorczov AE, Reznik AO. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18(4):123-32. (In Russ.) Резник О. Н., Кузьмин Д. О., Скворцов А. Е., Резник А. О. Биобанки — неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(4):123-32. doi:10.15825/1995-1191-2016-4-123-132.
13. Bryzgalina EV, Alasaniya KYu, Varkhotov TA, et al. Biobanking: social and humanitarian aspects. Moscow: Izdatel'stvo MGU, 2018. p.232. (In Russ.) Брызгалина Е. В., Аласания К. Ю., Вархотов Т. А. и др. Биобанкинг: социально-гуманитарные аспекты. Москва: Издательство МГУ, 2018. с.232. ISBN: 978-5-19-011342-6.
14. Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated April 21, 2015 N 30 (as revised on 08.11.2020) "On measures of non-tariff regulation", Appendix N 2. The list of goods for which the authorization procedure for import into the customs territory of the Eurasian Economic Union and (or) export from the customs territory of the Eurasian Economic Union. (In Russ.) Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.04.2015 N 30 (ред. от 11.08.2020) "О мерах нетарифного регулирования", Приложение N 2. Перечень товаров, в отношении которых установлен разрешительный порядок ввоза на таможенную территорию Евразийского экономического союза и (или) вывоза с таможенной территории Евразийского экономического союза. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_178556/ (07 December 2020).
15. Federal Law "On Biomedical Cell Products" of 23.06.2016 N 180-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "О биомедицинских клеточных продуктах" от 23.06.2016 N 180-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_199967/ (07 December 2020).
16. National Cancer Institute, USA. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (04 December 2020).
17. International Organization for Standardization. ISO 9000:2015 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary. Washington, D.C.: American National Standards Institute (ANSI), 2015. p.58. ISBN: 978-9267107127.
18. GOST R 52379-2005 Good clinical practice. Moscow: Standartinform, 2005. p.39. (In Russ.) ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика. Москва: Стандартинформ, 2005. с.39. <http://www.standards.ru/document/4145941.aspx> (07 December 2020).
19. GOST R 53434-2009 Principles of good laboratory practice. Moscow: Standartinform, 2010. p.16. (In Russ.) ГОСТ Р 53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. Москва: Стандартинформ, 2010. с.16. <http://www.standards.ru/document/4559529.aspx> (07 December 2020).
20. GOST R 51901.1-2002 Risk management. Risk analysis of technological systems. Moscow: Standartinform, 2003. p.28. (In Russ.) ГОСТ Р 51901.1-2002 Менеджмент риска. Анализ риска технологических систем. Москва: Стандартинформ, 2003. с.28. <http://www.standards.ru/document/4146787.aspx> (07 December 2020).
21. Strutynsky AV, Murashko VV, Baranov AP. Case history diagram. Methodical instructions for students of II-VI courses of medical institutes. Edited by Professor AV Strutynsky. Moscow: GBOU VPO RNIMU them. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, 2013. p. 28. (In Russ.) Струтынский А. В., Мурашко В. В., Баранов А. П. Схема истории болезни. Методические указания для студентов II-VI курсов медицинских институтов. Под редакцией профессора А. В. Струтынского. Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2013. с.28. <http://marc.rsmu.ru:8020/marcweb2/Default.asp> (07 December 2020).

22. GOST 33647-2015 Principles of good laboratory practice (GLP). Terms and definitions. Moscow: Standartinform, 2019. p.20. (In Russ.) ГОСТ 33647-2015 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения. Москва: Стандартинформ, 2019. с.20. <http://www.standards.ru/document/6110690.aspx> (07 December 2020).
23. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation of June 14, 2013 N 916 (as amended on December 18, 2015 N 4148) "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russ.) Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015 N 4148) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ (07 December 2020).
24. Williams DF. The Williams Dictionary of Biomaterials. Liverpool: Liverpool University Press, 1999. p.343. ISBN 0853237344.
25. GOST R ISO 10015-2007 Enterprise management. Guidelines for training. Moscow, Standartinform: 2008. p.16. (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 10015-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по обучению (Переиздание). Москва: Стандартинформ, 2008. с.16. <http://www.standards.ru/document/4181422.aspx> (07 December 2020).
26. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 N 77 "On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Community". (In Russ.) Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 N 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/ (07 December 2020).
27. Federal Law "On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" dated November 21, 2011 N 323-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (07 December 2020).
28. Federal Law "On Technical Regulation" dated 27.12.2002 N 184-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "О техническом регулировании" от 27.12.2002 N 184-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ (08 December 2020).
29. Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 N 61-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" от 12.04.2010 N 61-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (08 December 2020).
30. GOST R ISO 18113-1-2015 In vitro diagnostic medical devices. Information supplied by the manufacturer (labelling). Moscow: Standartinform, 2016. p.46. (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Москва: Стандартинформ, 2016. с.46. <http://www.standards.ru/document/6108060.aspx> (08 December 2020).
31. GOST R 22.0.04-95 Safety in emergencies. Biologist social emergencies. Terms and definitions. Moscow: Izdatel'stvo standartov, 1995. p.16. (In Russ.) ГОСТ Р 22.0.04-95 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Биолого-социальные чрезвычайные ситуации. Термины и определения. Москва: Издательство стандартов, 1995. с.16. <http://www.standards.ru/document/4147509.aspx> (08 December 2020).
32. Draft Federal Law N 850485-7 "On Biological Safety of the Russian Federation" (ed., Adopted by the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation in the 1st reading on January 21, 2020). (In Russ.) Проект Федерального закона N 850485-7 "О биологической безопасности Российской Федерации" (ред., принятая ГД ФС РФ в I чтении 21.01.2020). <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=PRJ&n=190962#012421350459205582> (08 December 2020).
33. Sixty-third World Health Assembly, 21.05.2010. Human organ and tissue transplantation. Document A63/24. WHA63.22. 2010. p.3. https://apps.who.int/gb/e/e_wha63.html (08 December 2020).
34. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. Geneva, 2004. p.16. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (08 December 2020).
35. GOST R ISO 14644-1-2017 Cleanrooms and associated controlled environments. Moscow: Standartinform, 2019. p.36. (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Москва: Стандартинформ, 2019. с.29. <http://www.standards.ru/document/6339569.aspx> (08 December 2020).
36. Federal Law "On Personal Data" dated July 27, 2006 No. 152-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/ (08 December 2020).
37. World Health Organization Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response, the United States of America Centers for Disease Control and Prevention Division of Laboratory Systems, and the Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory quality management system: handbook. Lyon: World Health Organization, 2011. p.247. ISBN: 9789241548274.
38. GOST R ISO 14155-2014 Clinical investigation. Good clinical practice. Moscow: Standartinform, 2015. p.54. ГОСТ Р ИСО 14155-2014 Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. Москва: Стандартинформ, 2015. с.54. <http://www.standards.ru/document/5352790.aspx> (08 December 2020).
39. GOST 1.1-2002 Interstate system for standardization. Terms and definitions. Moscow: Izdatel'stvo standartov, 2003. p.40. (In Russ.) ГОСТ 1.1-2002 Межгосударственная система стандартизации (МГСС). Термины и определения. Москва: Издательство стандартов, 2003. с.40. <http://www.standards.ru/document/4162330.aspx> (08 December 2020).
40. World Health Organization. Health impact assessment. https://www.who.int/health-topics/health-impact-assessment#tab=tab_1 (04 December 2020).
41. GOST 33707-2016 (ISO/IEC 2382:2015) Information technologies. Vocabulary. Moscow: Standartinform, 2016. p.206. (In Russ.) ГОСТ 33707-2016 (ISO/IEC 2382:2015) Информационные технологии (ИТ). Словарь. Москва: Стандартинформ, 2016. с.206. <http://www.standards.ru/document/6257840.aspx> (08 December 2020).
42. Federal Law "On Information, Information Technology and Protection" of July 27, 2006 N 149-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "Об информации, информационных технологиях и о защите информации" от 27.07.2006 N 149-ФЗ. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61798/ (08 December 2020).
43. GOST R 51904-2002 Embedded system software. General requirements to development and documentation. Moscow: Standartinform, 2005. p.67. (In Russ.) ГОСТ Р 51904-2002 Программное обеспечение встроенных систем. Общие требования к разработке и документированию. Москва: Стандартинформ, 2005. с. 67. <http://www.standards.ru/document/4126971.aspx> (08 December 2020).
44. GOST 19619-74 Radiotelemetry equipment. Terms and definitions. Moscow: Standartinform, 2005. p.20. (In Russ.) ГОСТ 19619-74 Оборудование радиотелеметрическое. Термины и определения. Москва: Стандартинформ, 2005. с.20. <http://www.standards.ru/document/4143727.aspx> (08 December 2020).

Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании

Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С., Ефимова И. А., Литинская О. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить влияние долгосрочного хранения при -70°C и однократного размораживания образцов сыворотки крови, хранящихся в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Биобанк), на биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функционирование ряда метаболических систем, путем сравнения результатов исследований, проведенных в 2013-2014 и 2020 гг.

Материал и методы. Материалом для исследования служила сыворотка крови участников многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, хранившаяся в специализированном Биобанке с 2013-2014 гг. при -70°C либо непрерывно ($n=149$), либо с однократным размораживанием ($n=20$). Количественное определение биохимических показателей сыворотки крови исходно и в 2020 г. выполнено на одном и том же оборудовании и с использованием одних и тех же стандартных методов.

Результаты. Длительное хранение при -70°C привело к небольшим, но статистически значимым изменениям практически всех анализируемых показателей: снизились уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), аполипопротеина А1, возрос уровень ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В, а также глюкозы, и высокочувствительного С-реактивного белка. Уровни инсулина и тиреотропного гормона за время хранения не изменились. В то же время, выявленные сильные положительные связи между исходными уровнями показателей и измеренными в 2020 г. в образцах, хранившихся непрерывно, свидетельствуют о правомочности такого хранения. В однократно размороженных за время хранения образцах изменения большинства показателей были более выраженными.

Заключение. Результаты проспективного когортного исследования, направленного на изучение стабильности образцов сыворотки крови человека во время их хранения в Биобанке, свидетельствуют о правомочности длительного хранения биообразцов при -70°C без размораживания. Размораживание и повторное замораживание образцов во время хранения (даже однократное) недопустимо, поскольку приводит к выраженному снижению уровня ХС ЛНП. Учитывая тот факт, что именно уровень ХС ЛНП является мишенью липид-снижающей терапии, рекомендуется непрерывное низкотемпературное (не $>-70^{\circ}\text{C}$) хранение образцов сыворотки крови, предназначенных для анализа этого показателя.

Ключевые слова: биобанкирование, длительное хранение, замораживание/оттаивание, стабильность, контроль качества, биообразцы, сыворотка крови, биохимические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/11-2020

Получена рецензия 19/11-2020

Принята к публикации 26/11-2020



Для цитирования: Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С., Ефимова И. А., Литинская О. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736

Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing

Kozlova V. A., Metelskaya V. A., Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Litinskaya O. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Shalnova S. A., Drapkina O. M. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the effect of standard serum long-term storage at -70°C and with a single thawing on the biochemical markers by comparing the results of studies carried out in 2013-2014 and 2020.

Material and methods. The material was the blood serum of participants in the ESSE-RF study, which was stored in a specialized biobank from 2013-2014 at -70°C either continuously ($n=149$) or with a single thawing ($n=20$). Initially and in 2020, the quantitative determination of

serum biochemical parameters was carried out using same equipment and standard techniques.

Results. Long-term storage at -70°C led to mild, but significant changes in almost all analyzed parameters: low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and apolipoprotein A1 levels decreased; levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, apolipoprotein B, glucose, and high-sensitivity C-reactive protein increased. Insulin and

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vkozlova2905@gmail.com

Тел.: +7 (906) 044-25-02

[Козлова В. А. — лаборант-исследователь лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3843-6980, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ефимова И. А. — лаборант-исследователь лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Литинская О. А. — к.м.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6485, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

thyroid-stimulating hormone levels did not change during storage. The revealed strong positive relationships between the initial concentrations and those measured in 2020 in samples that were stored continuously indicate the relevance of such storage. In samples with single thawing, changes in most parameters were more pronounced.

Conclusion. The results of a prospective cohort study aimed at studying the stability of human serum samples during storage indicate the validity of long-term storage at -70°C without thawing. Freeze-thawing cycle of samples (even once) is unacceptable, since it leads to a pronounced LDL-C decrease. Given the fact that it is the LDL-C levels that is the target of lipid-lowering therapy, continuous low-temperature (not $>-70^{\circ}\text{C}$) storage of blood serum samples is recommended.

Key words: biobanking, long-term storage, freeze-thawing, stability, quality control, biosamples, blood serum, biochemical markers.

Relationships and Activities: none.

Kozlova V.A. * ORCID: 0000-0002-3843-6980, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Pokrovskaya M.S. ORCID: 0000-0001-6985-

7131, Efimova I.A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Litinskaya O.A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6485, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
vkozlova2905@gmail.com

Received: 06/11-2020

Revision Received: 19/11-2020

Accepted: 26/11-2020

For citation: Kozlova V.A., Metelskaya V.A., Pokrovskaya M.S., Efimova I.A., Litinskaya O.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2736. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2736

apo AI — аполипопротеин AI, apo B — аполипопротеин B, Биобанк — биобанк ФГБУ "НИИЦ ТПМ" Минздрава России, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТТГ — тиреотропный гормон, ФГБУ "НИИЦ ТПМ" — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины", Министерства здравоохранения Российской Федерации, ХС — холестерин, ЭСЦЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации.

Ключевыми факторами, обеспечивающими поддержание высокого качества биологических образцов, являются регламентированные условия взятия биологического материала, преаналитической пробоподготовки и хранения биообразцов. Очевидно, что большинство ошибок при работе в лаборатории возникают из-за нарушений преаналитического этапа [1], поэтому в биобанкировании особенно важно соблюдение стандартных условий проведения преаналитического этапа, т.к. биобанк является платформой для многолетнего хранения широкого спектра биологических образцов. Надлежащее соблюдение преаналитических условий крайне необходимо для обеспечения высокого качества биообразцов, а также точности и воспроизводимости экспериментов с использованием биоматериала. С этой целью как в отдельных биобанках, так и в сообществах биобанков, включая ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories), BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure Consortium), ESBB (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking), НАСБИО (Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию), разрабатывается необходимая документация: стандартные операционные процедуры, единые стандарты по биобанкированию (International Organization for Standardization) — ISO 20387, ISO 21899, позволяющие стандартизовать и контролировать наиболее важные аспекты этапов пробоподготовки и длительного хранения биообразцов: температуру, длительность и условия хранения и транспортировки, фиксацию числа циклов замораживания/оттаивания и задержки в обработке образца (до и после центрифугирования), использование специальных веществ-криопротекторов, тип антикоагулянта и т.д. [2].

В ведущих биобанках мира контроль качества биоматериала, хранящегося в течение долгого времени, проводится на регулярной основе. Наряду с этим продолжается поиск маркеров, характеризующих качество биообразцов и их хранения. Наиболее значимых результатов в этой области достигли специалисты отдела контроля качества биобанка Люксембурга (Integrated Biobank of Luxembourg, IBBL) [3].

Поскольку кровь и ее производные (сыворотка, плазма, клетки крови) являются наиболее часто используемым типом биоматериала при проведении биомедицинских исследований, изучение условий получения, хранения, размораживания крови является одним из актуальных направлений в области контроля качества биообразцов. В рамках биобанкирования и длительного хранения биообразцов основной задачей является сохранность свойств биохимических показателей, качественно или количественно определяемых в крови и ее производных. Существенную роль здесь играет обеспечение адекватных условий хранения. Образцы сыворотки обычно хранят в морозильных камерах при температуре не $>-70^{\circ}\text{C}$, т.к. большинство биохимических показателей не отличаются хорошей стабильностью. Неправильное хранение образцов может привести к быстрой деградации маркеров заболевания, а, следовательно, к снижению достоверности результатов исследований [4]. Цельную кровь, предназначенную для геномных исследова-

ний, допустимо хранить при температуре -30°C , т.к. дезоксирибонуклеиновая кислота сохраняется в течение долгого времени при этих условиях [5].

Помимо времени и температуры хранения большое влияние на качество биообразцов оказывает количество циклов замораживания/оттаивания. При исследовании сыворотки и плазмы крови замораживание и размораживание сыворотки >1 раза не рекомендуется, т.к. это может привести к деградации целого ряда маркеров, например, матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, сосудистых факторов роста [6]. При получении сыворотки и плазмы сразу после центрифугирования полученный объем следует разделять на несколько пробирок (аликвотировать), чтобы в случае необходимости повторного использования образца размораживать новую аликвоту. Важно отметить, что для оптимальной стабильности всех маркеров рекомендуется быстрое замораживание образцов сыворотки и плазмы, т.к. при медленном замораживании образуются кристаллы льда, которые разрывают молекулы, особенно белковые. Таким образом, для использования сыворотки в широком спектре исследований необходимо пользоваться универсальным правилом: сразу после центрифугирования замораживать аликвотированные образцы (оптимально при -70°C), а размораживание следует производить медленно, при $+4^{\circ}\text{C}$. Некорректно переносить образец сразу же из -70°C в комнатную температуру [7].

Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных изучению стабильности биохимических показателей, измеряемых в сыворотке крови, при длительном хранении при -70°C в условиях биобанка, не так много. Большинство работ посвящено краткосрочному хранению биообразцов непосредственно в лаборатории. Более того, данные, полученные разными авторами по исследованиям стабильности биомаркеров во время хранения сыворотки, весьма противоречивы и требуют дополнительных исследований и уточнения для конкретных условий получения и хранения образцов, а также использования определенных тест-систем и приборов [2, 8].

Целью настоящей работы было изучить влияние долгосрочного хранения при -70°C и однократного размораживания образцов сыворотки крови, хранящихся в биобанке ФГБУ «НИИЦ ТПМ» Минздрава России (далее Биобанк), на биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функционирование ряда метаболических систем, путем сравнения результатов исследований, проведенных в 2013–2014 и 2020 гг.

Материал и методы

Объект исследования — образцы сыворотки крови, полученные в ходе исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемио-

логия сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) и хранящиеся в Биобанке с 2013–2014 гг. Исследование было проведено среди представительной выборки населения, включавшей мужчин ($n=6919$) и женщин ($n=11386$) в возрасте 25–64 лет. Образцы биоматериала были получены после получения информированного согласия и с соблюдением требований стандартных операционных процедур [9]. Сыворотку крови получали путем центрифугирования (1200 g, 15 мин, при $+4^{\circ}\text{C}$), затем ее разделяли на аликвоты по 0,5–1,0 мл, замораживали, транспортировали на сухом льду и до исследования хранили при температуре -70°C в Биобанке. Пробоподготовку проводили согласно международным стандартам и локальным регламентирующим документам; информационное сопровождение биообразцов осуществляли в соответствии с рекомендациями [10, 11].

Для проведения настоящего исследования было отобрано 169 биообразцов из 3 регионов РФ. Для анализа качества хранения биоматериала из общей региональной выборки (Вологда) случайным образом было отобрано 149 образцов сыворотки крови, хранящейся в Биобанке при температуре -70°C в пробирках типа эппендорф с 2013–2014 гг. по настоящее время, т.е. от 6 до 7 лет. По 10 образцов сыворотки крови из региональных выборок Тюмени и Иваново, собранных в 2014 г., были отобраны как размороженные на сутки при комнатной температуре и вновь замороженные при -40°C и хранящиеся при этой температуре по настоящее время, т.е. всего 6 лет. Перед анализом все образцы размораживались в течение суток при температуре $+4^{\circ}\text{C}$.

Во всех образцах определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), аполипопротеинов (апо) А1 и апо В, С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом (вчСРБ), глюкозы, инсулина (только в образцах из Вологды, которые однократно размораживались) и тиреотропного гормона (ТТГ). Все лабораторные анализы исходно и в 2020 г. выполнены с использованием одних и тех же приборов и тест-систем: показатели липидного профиля — на автоанализаторе Abbot Architect c8000 (США) прямыми ферментными методами; уровни апо А1 и апо В — иммунотурбидиметрическими методами, глюкозы — гексокиназным методом на этом же автоанализаторе; концентрацию инсулина и ТТГ измеряли иммунохемилюминесцентным методом на автоанализаторе Abbot Architect i2000SR (США).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 и SPSS 14.0. Для биохимических показателей, гипотеза о нормальном распределении которых не опровергалась с помощью критерия хи-квадрат, приведены среднее значение (Mean) и стандартное отклонение (SD). При отклонении распределения показателей от нормального данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха ($Q_{25}; Q_{75}$), а также минимального (min) и максимального (max) значений. Гипотеза об отсутствии изменения концентрации биохимических показателей в плазме крови пациентов до и после хранения образцов проверялась с помощью парного t-критерия Стьюдента или его непараметрического аналога парного критерия Вилкоксона. Стабильность аналитов в процессе хранения оценивали, рассчитывая процент измене-

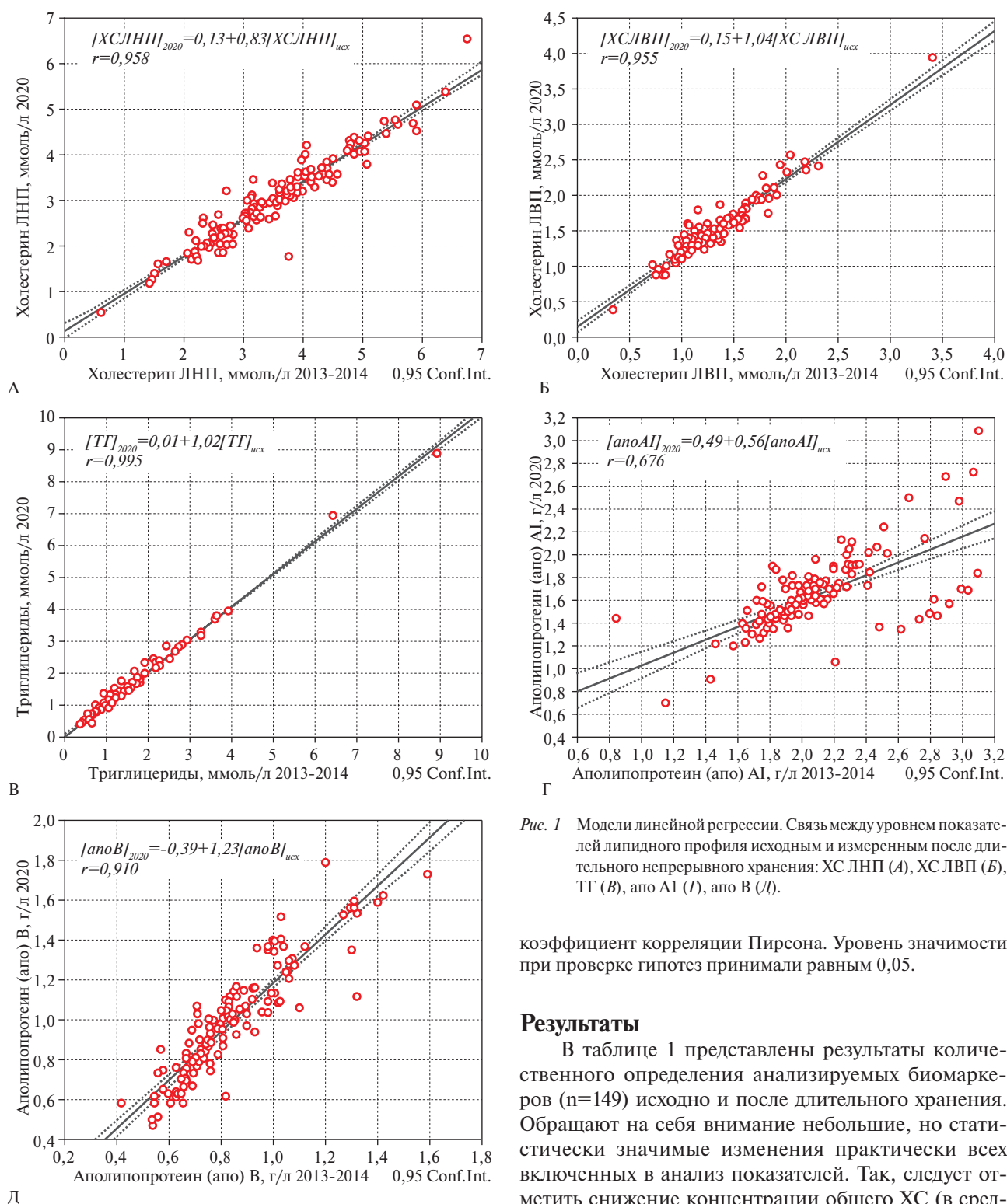


Рис. 1 Модели линейной регрессии. Связь между уровнем показателей липидного профиля исходным и измеренным после длительного непрерывного хранения: ХС ЛНП (А), ХС ЛВП (Б), ТГ (В), апо А1 (Г), апо В (Д).

коэффициент корреляции Пирсона. Уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены результаты количественного определения анализируемых биомаркеров ($n=149$) исходно и после длительного хранения. Обращают на себя внимание небольшие, но статистически значимые изменения практически всех включенных в анализ показателей. Так, следует отметить снижение концентрации общего ХС (в среднем, на 0,2 ммоль/л), ХС ЛНП (на 0,5 ммоль/л) и апо А1 (на 0,5 г/л). В то же время достоверно возросла концентрация ХС ЛВП (в среднем, на 0,2 ммоль/л), ТГ (на 0,1 ммоль/л), апо В (на 0,2 г/л), глюкозы (на 0,1 ммоль/л) и вЧСРБ (на 0,3 мг/л). Уровень инсулина и ТТГ за время хранения не изменился.

В таблице 2 приведена концентрация исследуемых биомаркеров до и после длительного хранения.

ния от исходных значений ($\Delta\%$). Величину отклонения рассчитывали по формуле: $[(C_{исх} - C_{2020}) / C_{исх}] \times 100\%$, где $C_{исх}$ — значение параметра, измеренное в начале исследования, C_{2020} — значение параметра, полученное в 2020г. Сравнение в двух независимых группах проводили с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования связи между исходным уровнем биохимических показателей и измеренным после длительного хранения применяли модель парной линейной регрессии и вычисляли

Таблица 1

Сравнение концентрации исследуемых показателей в сыворотке крови, измеренных исходно и в 2020гг (Mean±SD) в условиях непрерывного хранения (n=149)

Показатель	2013-2014гг	2020г	p
Общий ХС, ммоль/л	5,41±1,15	5,17±1,10	0,0000
ХС ЛНП, ммоль/л	3,52±1,07	3,05±0,92	0,0000
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32±0,35	1,53±0,38	0,0000
ТГ, ммоль/л	1,14 [0,84; 1,62]	1,2 [0,86; 1,70]	0,0001
апо AI, г/л	2,06±0,37	1,64±0,31	0,0000
апо В, г/л	0,84±0,27	0,99±0,27	0,0000
Глюкоза, ммоль/л	5,34±1,33	5,42±1,14	0,0026
вчСРБ, мг/л	3,17±6,20	3,47 ±6,37	0,0246
Инсулин, мкЕд/мл	9,46±5,81	9,24±5,76	0,7292
ТТГ, мкЕ/мл	1,89±1,89	1,87±1,84	0,4519

Примечание: для всех показателей (кроме ТГ) р-значения приведены для парного t-критерия Стьюдента; * — р-значения приведены для параметрического критерия Вилкоксона; # — данные представлены в виде медианы [Q₂₅-Q₇₅] с округлением до четвертого знака после запятой.

Таблица 2

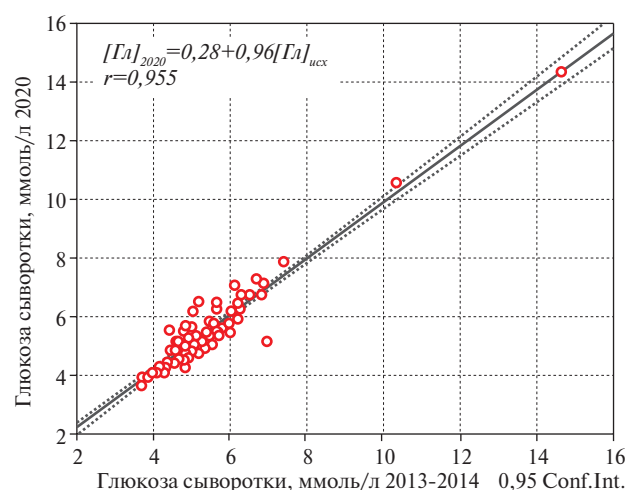
Сравнение концентрации исследуемых показателей в сыворотке крови, измеренных в исходно и в 2020гг (Mean±SD) в однократно размороженных образцах (n=20)

Показатель	2014 год	2020 год	p
Общий ХС, ммоль/л	5,48±1,38	4,90±1,27	0,0000
ХС ЛНП, ммоль/л	3,39±1,26	1,95±0,71	0,0000
ХС ЛВП, ммоль/л	1,40±0,38	1,36 ±0,36	0,5152
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,74; 1,54]	1,26 [0,72; 1,49]	0,0021
апо AI, г/л	1,37±0,29	1,58±0,34	0,0001
апо В, г/л	0,80±0,30	0,97±0,30	0,0055
Глюкоза, ммоль/л	5,10±0,58	4,93±0,54	0,0114
вчСРБ, мг/л	2,43±1,66	2,31±1,46	0,1790
ТТГ, мкЕ/мл	1,55±0,78	1,35±0,76	0,0002

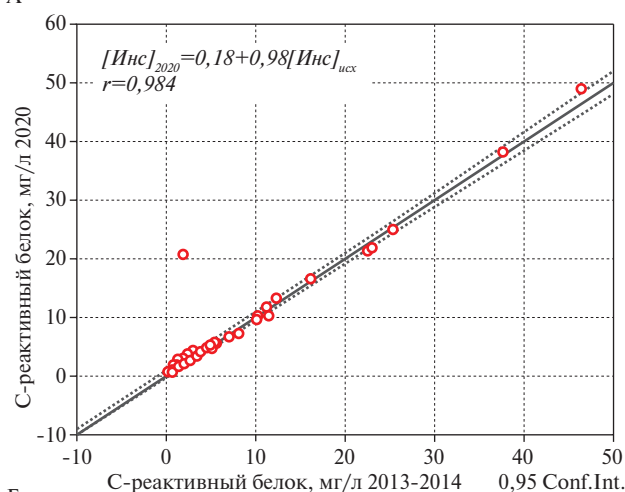
Примечание: для всех показателей (кроме ТГ) р-значения приведены для парного t-критерия Стьюдента; * — р-значения приведены для параметрического критерия Вилкоксона; # — данные представлены в виде медианы [Q₂₅-Q₇₅] с округлением до четвертого знака после запятой.

ния, в течение которого образцы претерпели однократное размораживание (n=20). Статистически значимо снизилась концентрация общего ХС (в среднем, на 0,6 ммоль/л) — за счет существенного снижения ХС ЛНП (на 1,4 ммоль/л), глюкозы (на 0,3 ммоль/л) и, в отличие от непрерывного хранения, ТТГ (на 0,2 мкЕ/мл). В отличие от непрерывного хранения при однократном размораживании биообразцов повысилась концентрация апо AI (в среднем, на 0,2 г/л) и апо В (на 0,2 г/л).

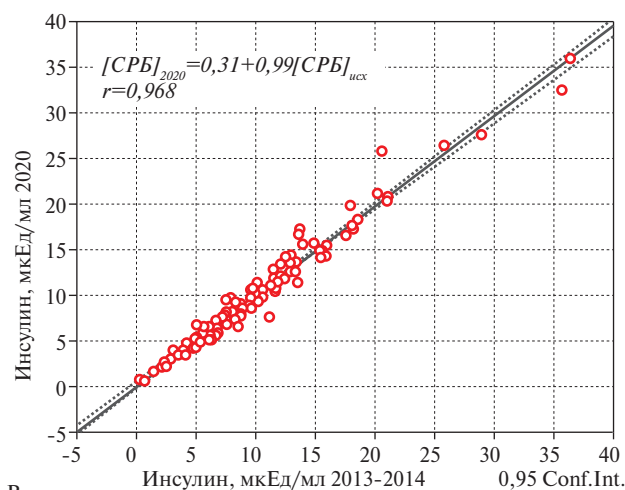
На рисунках 1 и 2 приведены результаты регрессионного анализа, демонстрирующие тесную положительную связь между исходным уровнем показателей липидного профиля (рисунок 1А-Д), а также глюкозы, инсулина и вчСРБ (рисунок 2А-В),



А



Б



В

Рис. 2 Модели линейной регрессии. Связь между уровнем биохимических показателей исходным и измеренным после длительного непрерывного хранения: глюкоза (А), инсулин (Б), СРБ (В).

Примечание: Гл — глюкоза, Инс — инсулин.

и их уровнем, измеренным после длительного непрерывного хранения. Обращает на себя внимание несколько более низкий, но статистически значимый коэффициент корреляции для апо AI

Таблица 3

Сравнение различий в концентрациях исследуемых показателей в сыворотке крови (в $\Delta\%$), измеренных исходно и в 2020г

Показатель	Непрерывное хранение (n=149)			Однократное размораживание (n=20)			p
	Me	Q ₂₅ ;Q ₇₅	min; max	Me	Q ₂₅ ;Q ₇₅	min; max	
Общий ХС	5,0	2,9; 8,2	-26,9; 28,9	10,3	6,2; 16,5	-0,9; 26,2	0,0005
ХС ЛНП	13,9	10,8; 17,0	-17,6; 52,1	44,4	40,1; 49,4	-85,4; 60,8	0,0005
ХС ЛВП	-15,6	-19,0; -10,6	-55,2; 4,4	4,7	-2,3; 8,9	-61,5; 21,8	0,0000
ТГ	-1,5	-5,2; 2,2	-40,2; 32,4	5,2	-0,02; 10,9	-11,5; 19,9	0,0000
апо AI	19,5	16,2; 23,0	-71,5; 51,8	-13,4	-22,4; -9,2	-30,1; 1,4	0,0000
апо В	-17,5	-24,9; -8,9	-50,2; 24,6	-11,8	-21,1; -8,5	-475,8; 7,9	0,3341
Глюкоза	-1,6	-3,8; 1,3	-26,7; 25,4	2,9	0,9; 6,6	-14,6; 15,9	0,0001
вчСРБ	-7,5	-29,0; -2,1	-937,9; 13,7	1,7	-4,9; 7,2	-50,0; 22,5	0,0001
Инсулин	0,0	-6,8; 6,2	-133,3; 31,3	-			
ТТГ	2,4	-21,9; 13,4	-275,5; 56,0	12,9	6,0; 17,7	0,0; 32,2	0,0000

Примечание: $\Delta\% = (1 - \text{концентрация показателя 2020/концентрация показателя 2012-2013}) \cdot 100\%$; p-значения приведены для критерия Манн-Уитни с округлением до четвертого знака после запятой.

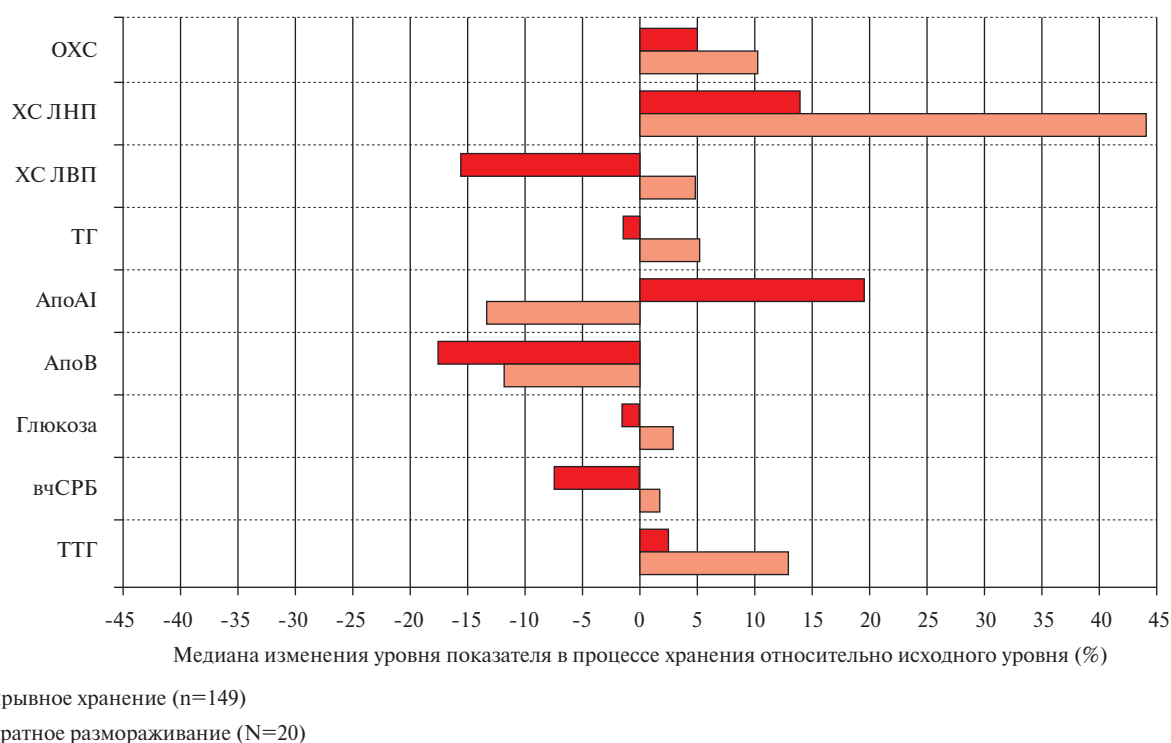


Рис. 3 Медиана изменения уровня показателя в процессе хранения относительно исходного уровня (%).

Примечание: ОХС — общий ХС.

($r=0,676$), что может свидетельствовать о более широком диапазоне вариации этого биомаркера в процессе длительного хранения.

В таблице 3 и на рисунке 3 представлены данные изменения уровней исследуемых показателей ($\Delta\%$) по сравнению с их исходным уровнем как в образцах непрерывного хранения, так и в пробах, которые однократно размораживались. Концентрация общего ХС снизилась в обоих случаях, но изменение было более выражено при однократном размораживании (5 vs 10,3%), что, в основном, было обусловлено существенным (на 44,4%) снижением уровня ХС

ЛНП в образцах, которые однократно размораживались. Концентрация ХС ЛВП увеличилась на 15,6%, в образцах, которые хранились непрерывно, но несколько снизилась в однократно размороженных (на 4,7%). Различия между изменением в образцах, хранящихся непрерывно и однократно размороженных в таких показателях как ТГ, глюкоза, вчСРБ и ТТГ не были столь значительными.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты проведенного контроля качества хранения образ-

цов сыворотки крови, полученных в ходе многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ и хранящихся в Биобанке с 2013-2014гг при температуре -70°C . Были проанализированы показатели, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): общий ХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, апо АІ и апо В, вчСРБ, глюкоза, инсулин, ТТГ.

Среди традиционных факторов риска ССЗ выделяют группу биомаркеров, определяемых как “липидный профиль”, позволяющих диагностировать нарушения в системе транспорта ХС в составе липопротеинов плазмы крови. Согласно данным одних авторов, большинство биомаркеров липидного профиля проявляют стабильность при длительном хранении при -70°C [12]. Показано, что при хранении на -20°C первоначальная концентрация ХС сохраняется до 5 лет, кроме того, этот показатель устойчив процедурам замораживания/оттаивания образцов сыворотки крови [13]. В то же время имеются противоположные данные, показывающие, что при длительном хранении при -70°C концентрация ХС с течением времени увеличивается [14]; по сравнению с исходным значением (3,3 ммоль/л) через 1 год хранения концентрация ХС составляла 3,5 ммоль/л, через 7 лет — 4,6 ммоль/л, через 10 лет — 5,2 ммоль/л. В противоположность этому данные настоящего исследования свидетельствуют о снижении уровня ХС во время хранения, при этом при хранении однократно размороженных образцов снижение уровня общего ХС выражено в большей степени, и обусловлено значимым снижением концентрации ХС ЛНП при стабильном уровне ХС ЛВП.

Согласно данным литературы, концентрация ТГ при длительном хранении сыворотки крови при температуре -20°C постепенно увеличивается, а при хранении при -70°C остается неизменной, что фактически совпадает с данными авторов статьи, показавшими увеличение уровня ТГ всего на 1,5%. В то же время, в отличие от авторских данных, продемонстрировавших снижение (на 5,2%) уровня ТГ при однократном размораживании, в работах [2, 14, 15] показано, что после первого цикла замораживания/оттаивания при хранении на -196°C концентрация ТГ изменяется, однако при хранении на -20°C в течение 2-3 мес. отмечается их устойчивость к нескольким циклам замораживания/оттаивания.

В отличие от наших результатов, показавших некоторое повышение уровня ХС ЛВП (на 0,2 ммоль/л, или на 15,6%) в образцах сыворотки, хранившихся при -70°C в течение нескольких лет, данные других авторов свидетельствуют о том, что концентрация ХС ЛВП при температуре при -70°C остается неизменной, однако снижается при хранении на -20°C [14]. При хранении при -20°C в те-

чение 2-3 мес. наблюдается устойчивость ХС ЛВП к циклам замораживания/оттаивания, как и в случае с глюкозой, ТГ и общим ХС [15].

Относительно стабильности уровня апо АІ и апо В — основных белков ЛВП и ЛНП, соответственно, получены весьма разноречивые данные. Было показано, что при хранении цельной крови до 7 сут. при комнатной температуре концентрация апо АІ и апо В снижается на $<4\%$. Уровни апо АІ и апо В остаются неизменными в плазме крови при -80°C до 5 лет [16]. Согласно результатам настоящего исследования, при непрерывном хранении концентрация апо АІ снижалась на 19,5%, а в случае однократного размораживания и повторного замораживания образцов возрастала на 13,4%, тогда как концентрация апо В повышалась, в среднем, на 11,8-17,5% независимо от условий хранения.

По данным литературы, изменений в концентрации СРБ по сравнению со свежими образцами при длительном хранении образцов сыворотки как при -80°C , так и в жидком азоте (-170°C) в течение 2-5 лет, обнаружено не было; кроме того, в парах жидкого азота концентрация СРБ оказалась даже выше, чем в параллельных образцах, хранящихся на -80°C [8]. Хранение биообразцов при низких температурах обычно замедляет деградацию белков, поэтому длительное хранение образцов плазмы и сыворотки практически не влияет на уровень СРБ при хранении сроком >4 лет при температуре -80°C [17].

В то же время концентрация СРБ уменьшалась с увеличением числа циклов замораживания/оттаивания (после первого цикла концентрация вчСРБ составляла 2,66 мг/л; после 3-го — 2,58 мг/л; 7-го — 2,43 мг/л; 10-го цикла — 1,89 мг/л) [8]. Однако в других источниках приводятся данные о нечувствительности концентрации СРБ к 7 циклам замораживания/оттаивания при условии хранения при температуре -70°C и стабильности до 9 циклов при хранении на -196°C в жидком азоте [2]. Полученные результаты, показавшие стабильность уровня вчСРБ при однократном размораживании/оттаивании, согласуются с данными этих авторов [2]. Полагают, что подобные расхождения в данных могут быть вызваны различными условиями хранения, методами исследования и влиянием других преаналитических факторов [8].

Еще одним важным биохимическим показателем активности метаболических процессов в организме является уровень глюкозы крови. Глюкоза устойчива к длительному хранению при -70°C [14], ее концентрация оставалась стабильной в процессе 6 циклов замораживания/оттаивания [2]. Об этом же свидетельствуют и результаты настоящей статьи: уровень глюкозы при хранении изменялся всего на 1,6% при непрерывном хранении и на 2,9% при однократном размораживании. Примечательно,

что концентрация глюкозы чувствительна к отложенному центрифугированию и линейно снижается в образцах цельной крови с гепарином в течение >8 ч на 1,39 мг/дл/ч [2].

Концентрация инсулина и ТТГ, согласно представленным результатам, стабильна при непрерывном хранении; при однократном размораживании концентрация ТТГ незначительно (на 2,4%) снижается. Научных публикаций о стабильности инсулина и ТТГ к длительному хранению и циклам замораживания-оттаивания обнаружено не было [16].

Обсуждая факторы и условия хранения биообразцов, необходимо отметить, что существенное влияние на результаты количественного определения биохимических параметров крови оказывают оборудование и используемые аналитические методы. Чтобы нивелировать это влияние, использовали те же приборы и методы при измерении параметров исходно (2013–2014гг) и в настоящее время (2020г). Однако влияние реактивов нельзя исключить полностью, поскольку нет гарантии в поставке одной и той же партии реагентов в течение нескольких лет. Возможно, именно этот факт стал одной из основных причин, обнаруженных авторами достоверных, но, по-видимому, клинически незначимых отклонений в показателях, измеренных до и после длительного низкотемпературного хранения. Об этом, в частности, свидетельствуют накопленные к настоящему времени данные о том, что изменения в уровнях липидов, измеренных при заборе крови натощак и через 1–6 ч после еды, клинически незначимы и составляют: +0,3 ммоль/л для ТГ, -0,2 ммоль/л для ОХС и ХС ЛНП. На концентрацию ХС ЛВП, апо А1 и апо В состояние натощак/ненатощак не влияет. Кроме того, концентрации, измеренные натощак и ненатощак, одинаково изменяются во времени и сравнимы с точки зрения прогнозирования риска ССЗ [18]. Таким образом, экстраполируя данные о величине колебания уровня липидов, измеренных натощак и постпрандиально, на изменения, наблюдаемые в настоящем исследовании в процессе хранения биообразцов, которые варьировали примерно в таких же границах, можно заключить, что эти различия существенно не повлияют ни на диагностику дислипидемий, ни на клинические решения по их коррекции.

Особого внимания заслуживают результаты проведенного в настоящем исследовании регрессионного анализа (рисунки 1 и 2), продемонстрировавшие сильную положительную связь между параметрами, измеренными исходно и через 6–7 лет, что, во-первых, свидетельствует о высоком уровне сопоставимости значений, полученных в образцах до и после хранения, а во-вторых, с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать уровень того или иного показателя в ходе длительного хранения по его исходному значению. Этот факт

убедительно свидетельствует о правомочности непрерывного длительного хранения образцов сыворотки крови и ее пригодности для проведения последующих анализов.

В то же время, как демонстрирует рисунок 3, вариации ни одного из показателей не превысили тот предел колебаний, в рамках которого они считаются приемлемыми (согласно характеристикам, разработанным Ricos, et al. еще в 1999г [19], и обновленным в 2014г и представленным на веб-сайте Westgard QC [20].

Таким образом, полученные результаты в совокупности с данными литературы свидетельствуют о неоднозначности вариаций уровней биохимических маркеров, наиболее часто определяемых в биомедицинских исследованиях. Очевидно, что применяемые в различных лабораториях (биобанках) методы получения биообразцов, их процессинга, транспортировки и хранения весьма схожи; более того, эти методы и подходы в значительной мере удовлетворяют требованиям высокого качества биообразцов. И хотя остается еще много вопросов, связанных с оптимизацией и гармонизацией исследований с применением биообразцов не только на национальном, но и на международном уровне [21], совершенно очевидно, что для обеспечения высокого качества биообразцов, точности и воспроизводимости результатов исследований с использованием биоматериала необходимо надлежащее соблюдение преаналитических условий, в т.ч. условий длительного хранения.

Заключение

Впервые в России проведено проспективное когортное исследование, направленное на изучение стабильности образцов сыворотки крови человека в процессе их хранения в Биобанке и возможности оценки биохимических параметров, ассоциированных с ССЗ.

Полученные результаты свидетельствуют о правомочности длительного хранения биообразцов при -70° С без размораживания.

Размораживание и повторное замораживание образцов во время хранения (даже однократное) недопустимо, поскольку приводит к статистически значимым изменениям ряда исследованных показателей, в т.ч. к выраженному снижению уровня ХС ЛНП. Учитывая тот факт, что именно уровень ХС ЛНП является мишенью липид-снижающей терапии, рекомендуется непрерывное низкотемпературное (не выше -70° С) хранение образцов сыворотки крови, предназначенных для анализа этого показателя.

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

Литература/References

1. Ellervik C, Vaught J. Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. *Clin Chem*. 2015;61(7):914-34. doi:10.1373/clinchem.2014.228783.
2. Kang HJ, Jeon SY, Park J-S, et al. Identification of Clinical Biomarkers for Pre-Analytical Quality Control of Blood Samples. *Biopreserv Biobank*. 2013;11(2):94-100. doi:10.1089/bio.2012.0051.
3. A guide to qualify your clinical samples. <https://www.findmyassay.com/> (15.08.2020).
4. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, et al. Quality control of serum and plasma samples for scientific research. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):91-7. (In Russ.) Сивакова О. В., Покровская М. С., Ефимова И. А. и соавт. Контроль качества образцов сыворотки и плазмы крови для научных исследований. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):91-7. doi:10.17116/profmed20192205191.
5. Chen WC, Kerr R, May A, et al. The Integrity and Yield of Genomic DNA Isolated from Whole Blood Following Long-Term Storage at -30°C. *Biopreserv Biobank*. 2018;16(2):106-13. doi:10.1089/bio.2017.0050.
6. Kisand K, Kerna I, Kumm J. Impact of Cryopreservation on Serum Concentration of Matrix Metalloproteinases (MMP)-7, TIMP-1, Vascular Growth Factors (VEGF) and VEGF-R2 in Biobank Samples. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):229-35. doi:10.1515/CCLM.2011.049.
7. Lee J-E, Kim SY, Shin S-Y. Effect of Repeated Freezing and Thawing on Biomarker Stability in Plasma and Serum Samples. *Osong Public Health Res Perspect*. 2015;6(6):357-62. doi:10.1016/j.phrp.2015.11.005.
8. Bünger S, Klempt-Giessing K, Toner V, et al. A Novel Multiplex-Protein Array for Serum Diagnostics of Colorectal Cancer: Impact of Pre-Analytical Storage Conditions. *Biopreserv Biobank*. 2013;11(6):379-86. doi:10.1089/bio.2013.0050.
9. 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;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
10. Moore HM, Kelly A, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality. *Biopreserv Biobank*. 2011;9(1):57-70. doi:10.1089/bio.2010.0036.
11. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(6):91-7. (In Russ.) Сивакова О. В., Покровская М. С., Метельская В. А. и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):95-9. doi:10.17116/profmed20192206295.
12. Evans K, Mitcheson J, Laker MF. Effect of Storage at -70°C on Lipid, Lipoprotein and Apolipoprotein Concentrations. *Clin Chim Acta*. 1997;258(2):219-29. doi:10.1016/s0009-8981(96)06458-3.
13. Kuchmak M, Taylor L, Olansky AS. Suitability of Frozen and Lyophilized Reference Sera for Cholesterol and Triglyceride Determinations. *Clin Chim Acta*. 1982;120(2):261-71. doi:10.1016/0009-8981(82)90163-2.
14. Yu R, Dan Y, Xiang X. Stability of Chronic Hepatitis-Related Parameters in Serum Samples After Long-Term Storage. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(3):211-9. doi:10.1089/bio.2016.0043.
15. Cuhadar S, Koseoglu M, Atay A, Dirican A. The Effect of Storage Time and Freeze-Thaw Cycles on the Stability of Serum Samples. *Biochem Med*. 2013;23(1):70-7. doi:10.11613/bm.2013.009.
16. Clark S, Youngman LD, Palmer A, et al. Stability of Plasma Analytes after Delayed Separation of Whole Blood: Implications for Epidemiological Studies. *Int J Epidemiol*. 2003;32(1):125-30. doi:10.1093/ije/dyg023.
17. Waateringe RP, Muller AC, Kobold AC, et al. Influence of Storage and Inter- and Intra-Assay Variability on the Measurement of Inflammatory Biomarkers in Population-Based Biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(6):512-8. doi:10.1089/bio.2017.0001.
18. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points. A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-58. doi:10.1093/eurheartj/ehw152.
19. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current Databases on Biologic Variation: Pros, Cons and Progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):491-500. doi:10.1080/00365519950185229.
20. Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra-and inter-individual biological variation. Available at: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
21. Lermen D, Gwinner F, Bartel-Steinbach M, et al. Towards Harmonized Biobanking for Biomonitoring: A Comparison of Human Biomonitoring-Related and Clinical Biorepositories. *Biopreserv Biobank*. 2020;18(2):122-35. doi:10.1089/2019.0092.

Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов

Илларионов Р. А.^{1,2,3}, Косякова О. В.¹, Вашукова Е. С.¹, Юркина Н. О.¹, Баклейчева М. О.¹, Долгова Ю. С.⁴, Сушко Т. А.⁴, Еремеева Д. Р.⁴, Зайнулина М. С.⁴, Ярмолинская М. И.¹, Беспалова О. Н.¹, Глотов А. С.^{1,3}

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет).

Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный университет. Санкт-Петербург;

⁴СПБ ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. В. Ф. Снегирева». Санкт-Петербург, Россия

Цель. Создать коллекцию образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов.

Материал и методы. С целью стандартизации процесса сбора образцов разработаны стандартные операционные процедуры, содержащие пошаговый алгоритм действий для каждого участника исследовательской группы на клиническом (сбор клинической информации, забор биологического материала) и лабораторном (транспортировка, пробоподготовка, хранение, контроль качества биообразцов) этапах получения образцов.

Результаты. По состоянию на 1 октября 2020г в коллекцию собраны образцы периферической крови от 182 женщин; во время беременности собирали цельную кровь, сыворотку, плазму, лейкоцитарную пленку и мочу, в родах — образцы плаценты и пуповинной крови. Получен широкий спектр клинико-анамнестической информации о каждой беременной, который включает данные о состоянии здоровья женщины, течении гестации, исходе беременности (при ее завершении). Создан электронный каталог, объединяющий информацию, ассоциированную с образцами (данные о клинических характеристиках и количестве аликвот каждого типа образца). Проведен контроль качества образцов коллекции (путем оценки качества ДНК и микроРНК), который показал соответствие, получаемых образцов критериям качества и их сохранность исходных характеристик при длительном хранении. На базе коллекции начато исследование по оценке уровня экспрессии микроРНК в различных типах биоматериала, с целью поиска ран-

них биомаркеров осложнений гестации, приводящих к преждевременным родам.

Заключение. Создание коллекции образцов беременных женщин является значимым заданием для будущих фундаментальных и прикладных исследований в различных областях биомедицины. Исследования на базе коллекции могут позволить углубленно изучить патогенетические механизмы различных гестационных осложнений, разработать новые методы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: беременность, биобанк, биоресурсная коллекция, осложнения гестации, преждевременные роды.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033. Исследование выполнено в т.ч. на базе РЦ «Центр Биобанк» Научного парка СПбГУ.

Поступила 24/10-2020

Получена рецензия 13/11-2020

Принята к публикации 27/11-2020



Для цитирования: Илларионов Р. А., Косякова О. В., Вашукова Е. С., Юркина Н. О., Баклейчева М. О., Долгова Ю. С., Сушко Т. А., Еремеева Д. Р., Зайнулина М. С., Ярмолинская М. И., Беспалова О. Н., Глотов А. С. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708

Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth

Illarionov R. A.^{1,2,3}, Kosyakova O. V.¹, Vashukova E. S.¹, Yurkina N. O.¹, Bakleicheva M. O.¹, Dolgova Yu. S.⁴, Sushko T. A.⁴, Eremeeva D. R.⁴, Zainulina M. S.⁴, Yarmolinskaya M. I.¹, Bespalova O. N.¹, Glotov A. S.^{1,3}

¹D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. St. Petersburg; ²Saint-Petersburg State Institute of Technology (Technical University). St. Petersburg; ³Saint-Petersburg State University. St. Petersburg; ⁴V. F. Snegirev Maternity Hospital № 6. Saint-Petersburg, Russia

Aim. To create a collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth.

Material and methods. In order to standardize the sample collection, standard operation procedures have been developed with a step-by-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anglotov@mail.ru, r.a.illarionov@gmail.com

Тел.: +7 (921) 332-53-80

[Илларионов Р. А.* — аспирант кафедры ТМС, специалист РЦ «Центр Биобанк» Научного парка, ORCID: 0000-0003-2711-748X, Косякова О. В. — врач акушер-гинеколог медико-генетического центра, ORCID: 0000-0003-4116-0222, Вашукова Е. С. — к.б.н., н.с. лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-6996-8891, Юркина Н. О. — лаборант лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5515-5363, Баклейчева М. О. — м.н.с. отдела акушерства и перинатологии, ORCID: 0000-0002-0103-8583, Долгова Ю. С. — врач акушер-гинеколог 2 акушерского отделения патологии беременности, ORCID: 0000-0001-7516-530X, Сушко Т. А. — врач акушер-гинеколог 2 акушерского отделения патологии беременности, ORCID: 0000-0002-0180-7370, Еремеева Д. Р. — к.м.н., зав. 2 акушерского отделения патологии беременности, ORCID: 0000-0003-4512-9599, Зайнулина М. С. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-2622-5000, Ярмолинская М. И. — профессор РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6551-4147, Беспалова О. Н. — д.м.н., заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6542-5953, Глотов А. С.* — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, зав. лабораторией биобанкинга и геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

step protocol for each research member at the clinical (collection of medical data and biological material) and laboratory (transportation, sample preparation, storage, quality control) stages.

Results. As of October 1, 2020, the collection includes peripheral blood samples from 182 women. Whole blood, serum, plasma, buffy coat and urine were collected during pregnancy, and placenta and umbilical cord blood samples — during labor. Clinical and medical history data was obtained about each pregnant woman, which includes data on the woman's health status, the course and outcome of pregnancy. An electronic catalog has been created with information on samples (data on clinical characteristics and the number of aliquots of each sample type). The quality control (assessment of DNA and microRNA) was carried out, which showed the compliance of the obtained samples with the quality criteria and the preservation of initial characteristics during long-term storage. On the basis of collection, a study has begun to assess the level of microRNA expression in various types of biomaterial, in order to search for early biomarkers of premature birth.

Conclusion. The creation of a collection of samples from pregnant women is a significant groundwork for future fundamental and applied research in various fields of biomedicine. This collection may provide an in-depth study of the pathogenesis of various pregnancy complications and the development of new methods for their diagnosis and treatment.

Key words: pregnancy, biobank, bioresource collection, pregnancy complications, premature birth.

Relationships and Activities. The research was supported by the Russian Science Foundation grant № 19-75-20033. The research was

carried out on the basis of the Bio-Bank Center of the Research Park of St. Petersburg State University.

Illarionov R. A.* ORCID: 0000-0003-2711-748X, Kosyakova O. V. ORCID: 0000-0003-4116-0222, Vashukova E. S. ORCID: 0000-0002-6996-8891, Yurkina N. O. ORCID: 0000-0002-5515-5363, Bakleicheva M. O. ORCID: 0000-0002-0103-8583, Dolgova Yu. S. ORCID: 0000-0001-7516-530X, Sushko T. A. ORCID: 0000-0002-0180-7370, Ereemeeva D. R. ORCID: 0000-0003-4512-9599, Zainulina M. S. ORCID: 0000-0002-2622-5000, Yarmolinskaya M. I. ORCID: 0000-0002-6551-4147, Bespalova O. N. ORCID: 0000-0002-6542-5953, Glotov A. S.* ORCID: 0000-0002-7465-4504.

*Corresponding author: anglotov@mail.ru,
r.a.illarionov@gmail.com

Received: 24/10-2020

Revision Received: 13/11-2020

Accepted: 27/11-2020

For citation: Illarionov R. A., Kosyakova O. V., Vashukova E. S., Yurkina N. O., Bakleicheva M. O., Dolgova Yu. S., Sushko T. A., Ereemeeva D. R., Zainulina M. S., Yarmolinskaya M. I., Bespalova O. N., Glotov A. S. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2708. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2708

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МикроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ПР — преждевременные роды, РНК — рибонуклеиновая кислота, СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Введение

В настоящее время вся мировая наука претерпевает глобальные изменения: происходит смена парадигм в подходах и методологиях проведения клинических и научных исследований. Одной из основ изменения концепций и шаблонов служит становление такого нового направления, как биобанкирование.

Биобанки уже сегодня являются современной базовой платформой, обеспечивающей доступ к высококачественному биоматериалу, стандартизованному на всех этапах получения образцов. Но основным преимуществом биобанков является возможность сохранения биоматериала для многократного применения в различных исследованиях. Особенно это важно и значимо при получении уникального биоматериала от сложных когорт исследуемых, к которым в первую очередь относятся беременные.

Включение беременных в научно-клинические исследования, как известно, является непростой задачей не только с практической стороны, но и с этической [1, 2]. К медицинским проблемам, с которыми сталкиваются исследователи, можно отнести необходимость обеспечения безопасности не только матери, но и плода, применение женщинами препаратов для профилактики и лечения гестационных осложнений (что может влиять на “чистоту” эксперимента), выход из исследования при

выявлении любых отклонений в состоянии матери и плода или при досрочном прерывании беременности [1].

С этической точки зрения — это невозможность предоставления гарантии об отсутствии не только ближайших, но отдаленных нежелательных последствий на развитие и здоровье ребенка, законодательно неурегулированный вопрос о “правовом статусе” плода, необходимость взаимодействовать не только с самой женщиной, но и ее родственниками, а также вовлеченным в процесс ведения беременности медицинским персоналом. Эти и другие сложности, а также потенциально серьезные последствия, объясняют нежелание исследовательского сообщества включать беременных женщин в клинические исследования [1, 2].

Тем не менее, беременность остается специфическим состоянием, при котором патологические события могут варьироваться от легких (ранний токсикоз) до жизнеугрожающих (преэклампсия), иметь отдаленные неблагоприятные последствия на жизнь и здоровье матери и ребенка (преждевременные роды), что требует применения действенных превентивных, диагностических и терапевтических вмешательств [3–5].

В то же время, ввиду неизученности, большое число методов прогнозирования и идентификации гестационных осложнений являются недостаточно

точными или применяются с поздних сроков гестации, что значительно снижает эффективность стратегий антенатального наблюдения [5]. Другой, хорошо известной проблемой, является применение беременными препаратов “off label”, в связи с отсутствием доказательной базы. Вопрос о безопасности данных препаратов для матери и плода остается открытым [2].

На сегодняшний день имеется очевидная потребность в научных исследованиях, включающих беременных женщин. Преодолеть часть ограничений и расширить возможности исследователей могут помочь проекты биобанкирования, позволяющие получить биологический материал от беременных женщин, стандартизованный по сбору, хранению и аналитической обработке, который возможно неоднократно применять в различных научных и клинических исследованиях, в т.ч. при разработке инновационных тест-систем и терапевтических методов [6].

Создаваемая биоресурсная коллекция образцов от беременных женщин на протяжении всей гестации (у одной и той же женщины биоматериал собирается в каждом триместре беременности и в родах) с получением данных о течении беременности, ее осложнениях и исходах, является уникальной и не имеет аналогов в России. Отличительной особенностью создания данной коллекции является современный взвешенный подход, включающий проспективный сбор биоматериала с соблюдением стандартов на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах, получение широкого спектра клинико-анамнестических данных на протяжении всей беременности, ведение документации, разработанной в соответствии с законодательством РФ. Коллекция образцов создается на базе биобанка лаборатории геномики с группой биоресурсных коллекций отдела геномной медицины ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” с учетом предыдущего опыта создания биоресурсных коллекций. На данном этапе в лаборатории уже имеются коллекции образцов пациентов с акушерско-гинекологическими патологиями, моногенными заболеваниями, заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и др. (~20 тыс. образцов).

В рамках настоящего проекта помимо сбора самой коллекции, предполагается изучение образцов на уровне протеома (совокупности белков организма), а также транскриптома — совокупности всех кодирующих РНК, считываемых с ДНК, на всех этапах беременности, что может позволить пересмотреть имеющиеся представления о механизмах реализации патологических состояний в течение гестации и выявить ранние биомаркеры осложнений беременности, в т.ч. приводящих к преждевременным родам (ПР).

ПР остаются как серьезной медицинской, так и социальной и экономической проблемой. В настоящее время ПР являются наиболее частой причиной инвалидизации и гибели детей в возрасте до 5 лет, а их частота не имеет тенденции к снижению. Применяемые меры профилактики и лечения малоэффективны, что в первую очередь связывают с недостатками методов прогнозирования (невысокая прогностическая точность) и несвоевременным выявлением (применение диагностических тестов на поздних сроках) угрожающих ПР [3, 5]. Идентификация ранних биомаркеров осложнений может помочь клиницистам стратифицировать риски реализации осложнений, приводящих к ПР, на ранних этапах их развития, что позволит предпринимать наиболее действенные превентивные меры.

Материал и методы

Исследование предполагает сбор биообразцов от 300 беременных женщин на протяжении всей беременности (образцы собираются от одной женщины в каждом триместре и в родах — 4 “точки”). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии отбора участников в исследование

Критерии включения: беременные женщины в возрасте от 18 лет на сроке 9-12 нед. гестации, проживающие в Северо-Западном регионе России (возможность получить биоматериал на всех этапах исследования).

Критерии не включения: беременные <18 лет, инфекционные заболевания (вирус иммунодефицита человека, гепатит, сифилис и др.), суррогатное материнство.

Обработка алгоритма сбора образцов

До начала сбора коллекции был разработан алгоритм сбора образцов, включающий пошаговые инструкции для каждого участника исследовательской группы (клинический и лабораторный персонал). Алгоритм представлен на рисунке 2.

Для клинического этапа сбора биоматериала были разработаны:

- документация (информированное согласие, карта участника исследования, информационное письмо и информационный лист для участника исследования);
- стандартные операционные процедуры (СОП) получения биоматериала;

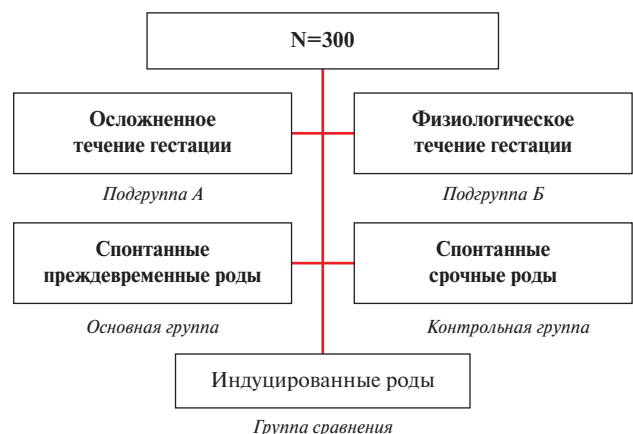


Рис. 1 Дизайн исследования.



Рис. 2 Алгоритм создания коллекции.

— электронный каталог (электронная база данных участников исследования).

Для лабораторного этапа были разработаны СОП для процессов:

- пробоподготовки биообразцов,
- контроля качества биообразцов,
- хранения биообразцов,
- анализа данных.

Разработка документации. Согласно требованиям к проведению научных исследований разработаны информированное согласие участника исследования, карта клинических данных, информационное письмо и информационный лист для участника исследования в соответствии нормативно-правовыми актами (Федеральный закон “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах” от 23.06.2016 № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 “Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика”. Предоставляемые пациенту документы содержат полную информацию о целях и задачах исследования, его этапах, возможных рисках, преимуществах участия в исследовании, возможности его прекращения, условиях конфиденциальности, данные о возможных вариантах применения полученных результатов, для реализации научно-исследовательских задач.

Соответствие разработанных документов имеющимся нормам и требованиям, дизайн исследования одобрены этическим комитетом при ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” (протокол № 97 от 27.06.2019).

Разработка СОП забора биоматериала. С целью стандартизации технологического процесса на преаналитическом этапе получения образцов (внелабораторной части) разработаны СОП, включающие информацию о процедуре сбора биообразцов (маркировка образцов, необходимое число пробирок и их состав), о положении пациента при взятии биоматериала, об условиях, температуре и длительности хранения полученного материала до передачи в лабораторию, об условиях и температуре

транспортировки образцов в лабораторию с указанием ответственного персонала на каждом из этапов.

Разработка СОП лабораторного этапа. С целью стандартизации технологического процесса на лабораторном этапе были разработаны СОП, включающие пошаговую инструкцию по пробоподготовке, контролю качества образцов, информацию об условиях и температуре хранения образцов, стандарты сбора и анализа ассоциированных данных.

Разработка электронного каталога. Электронный каталог разработан в виде базы данных, объединяющей информацию об образцах, полученных клиническим и лабораторным персоналом (клинико-анамнестические данные, полученные от участника исследования, информация о количестве аликвот каждого типа образца).

Сбор образцов для биоресурсной коллекции

Базы исследования. Сбор образцов для коллекции производится на базе ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” и партнерских клинических организаций (медицинские учреждения г. Санкт-Петербурга, с которыми заключены договоры о сотрудничестве). С целью эффективного взаимодействия партнеры обеспечиваются методической поддержкой, расходными материалами, логистическим обеспечением и имеют доступ к результатам исследования. Помимо научного, клинический интерес врачей партнерских организаций к участию беременных в исследовании, заключается в получении результатов генетического тестирования на риск реализации наследственной тромбофилии или артериальной гипертензии, выполняемого в рамках проекта. В определенных случаях получаемые данные служат основой для изменения дальнейшей стратегии ведения беременности у участниц исследования.

Сбор клинических данных. Заполнение документации и сбор клинической информации осуществляется медицинским персоналом (врачами акушерами-гинекологами). Анамнестические данные, данные о течении настоящей беременности, ее осложнениях и исходах зано-

сятся в специально разработанные для исследования карты участников (бумажный носитель для дублирования информации и дополнительной ее защиты от утраты). Стандартно получаемая информация от участниц исследования, представлена в таблице 1.

Информация о пациентках деперсонализируется (кодируется уникальными номерами) и вносится в электронный каталог (базу данных). Все персональные данные (на бумажных и электронных носителях) защищены и хранятся в каталогах с ограниченным доступом.

Сбор биоматериала. Сбор биоматериала осуществляется согласно разработанным СОП. От беременных женщин один раз в триместр и в родах производится забор следующих типов биоматериала:

- **Материнская периферическая кровь** (вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) 9 мл — 2 шт.; вакуумные пробирки с активатором свертывания крови 9 мл — 1 шт.);

- **Моча** (не менее 40 мл);

- **Плацента** (участок ткани размером не менее 2×2 см);

- **Пуповинная кровь** (вакуумная пробирка с ЭДТА 9 мл — 1 шт.).

После взятия биоматериала контейнеры маркируются с указанием времени забора и хранятся в холодильной камере (+4° С) не >2 ч до передачи лабораторному персоналу для пробоподготовки. Первичные контейнеры кодируются медицинским персоналом с указанием оригинального идентификационного номера пациентки для защиты персональных данных.

Транспортировка, обработка и хранение образцов

Транспортировка. Первичные контейнеры транспортируются в лабораторию согласно СОП в термоконтейнере с хладоэлементами при температуре от +4 до +8° С. В журнале передачи биоматериала фиксируется время

получения и доставки биоматериала с указанием лиц, ответственных за передачу и получение биоматериала.

Обработка. Обработка биоматериала производится согласно СОП. Методы обработки и условия хранения образцов представлены в таблице 2. Коллекцию составляют следующие типы образцов:

- **Периферическая кровь**

- Цельная кровь (4 аликвоты по 0,9 мл; 2 аликвоты по 4,5 мл со стабилизатором крови для РНК),

- Сыворотка крови (6 аликвот по 0,7 мл),

- Плазма крови (4 аликвоты по 0,9 мл),

- Лейкоцитарная пленка.

- **Моча** (4 аликвоты по 4,5 мл).

- **Плацента** (1 аликвота ткани, 3 аликвоты ворсинки хориона).

- **Пуповинная кровь** (4 аликвоты по 0,9 мл; 2 аликвоты по 4,5 мл со стабилизатором крови для РНК).

Хранение. Согласно СОП, хранение производится в криопробирках с индивидуальным штрих-кодированием в криохранилищах биобанка лаборатории, а также на базе РЦ “Центр Биобанк” Научного парка СПбГУ, где используется автоматическая система хранения LiCONiC (-80° С), система хранения в парах жидкого азота Biosafe (-80° С).

Контроль качества образцов

Для оценки соответствия получаемых образцов критериям качества, их сохранности с исходными характеристиками при длительном хранении был проведен контроль качества собранных в коллекции образцов.

Контроль качества хранимых образцов был осуществлен путем оценки качества производных образцов для секвенирования: ДНК и библиотек микроРНК (малые некодирующие молекулы РНК). Для контрольных исследований ДНК были отобраны образцы цельной крови (“аликвоты без повторного замораживания”) от 6-ти пациенток непосредственно после сбора образцов (“свежая аликвота”), после

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные, получаемые от пациенток в течение беременности

Категории показателей	Типы показателей	Показатели
Возраст и антропометрические показатели	ИМТ до беременности	Возраст
		Дефицит массы тела (<18,5 кг/м ²)
		Избыток массы тела (25–30 кг/м ²)
		Ожирение (>30 кг/м ²)
Акушерский анамнез	Прибавка массы тела при беременности	Недостаточная прибавка (<9 кг)
		Избыточная прибавка (>12 кг)
	Паритет родов	Первородящая
		Повторнородящая
	Невынашивание в анамнезе	Неразвивающаяся беременность
		Самопроизвольный выкидыш
	Искусственное прерывание беременности	Преждевременные роды
		Искусственный аборт (до 12 нед.)
Гинекологический анамнез	Гинекологические заболевания	Прерывание беременности по медицинским показаниям (после 12 нед.)
		Наружный генитальный эндометриоз
		Миома матки
		Хронический эндометрит
	Гинекологические операции	Хронический аднексит
		ДЭК шейки матки
		Внутриматочные вмешательства (выскабливание полости матки, лечебная гистероскопия)

Таблица 1. Продолжение

Категории показателей	Типы показателей	Показатели
Соматический анамнез	Сахарный диабет	Сахарный диабет 1 типа
		Сахарный диабет 2 типа
	АГ	Гипертоническая болезнь
		Вторичная АГ
	Наследственно обусловленные гемостазиопатии	Наследственная тромбофилия высокого риска осложнений
	Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы	Бактериурия бессимптомная
		Инфекция мочевыводящих путей (неуточненной локализации)
		Хронический цистит
Хронический пиелонефрит		
	Обострение при беременности	
	Заболевания дыхательной системы	Бронхиальная астма
Способ наступления беременности	ВРТ	Индукция овуляции (спонтанная беременность)
		Беременность в результате ЭКО
Осложнения ранних сроков гестации	Угрожающий выкидыш раннего срока	Угрожающий выкидыш без ретрохориальной гематомы
		Угрожающий выкидыш с формированием ретрохориальной гематомы
Материнские осложнения при гестации	Гестационные гипертензивные состояния	Вызванные беременностью отеки
		Гестационная АГ без значительной протеинурии
		Преэклампсия умеренная
		Преэклампсия тяжелая
	ГСД	ГСД, диетотерапия
		ГСД, инсулинотерапия
	ИЦН и методы ее коррекции	ИЦН
		Циркляж шейки матки
		Акушерский пессарий
	Гестационные заболевания печени	Гепатоз беременных
Фетальные осложнения при гестации		Задержка внутриутробного развития плода
		Задержка внутриутробного развития одного или обоих плодов (при многоплодной беременности)
	Специфические осложнения многоплодной гестации	Аntenатальная гибель одного плода (при многоплодной беременности)
	Инвазивные процедуры при беременности	Трансабдоминальная хорионбиопсия
Трансабдоминальная плацентобиопсия		
Гемодинамические нарушения обоих плодов		

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии, ГСД — гестационный сахарный диабет, ДЭК — диатермоэлектрокоагуляция, ИМТ — индекс массы тела, ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

хранения в течение 1 мес., 6 мес. и 12 мес. Для определения качества библиотек микроРНК были выбраны образцы, полученные из свежей плазмы крови и после хранения в течение 3 мес. от одной пациентки.

Качество выделенных образцов ДНК было оценено путем измерения концентрации ДНК на флуориметре “Qubit 2.0” (Invitrogen), соотношения длин волн A260/A280 — на спектрофотометре “Nanodrop 2000C” (Thermo Scientific). Целостность ДНК была определена с использованием автоматического капиллярного гель-электрофореза на приборе “2200 TapeStation Instrument” (Agilent Technologies).

Контроль качества библиотек микроРНК был проведен путем определения длины фрагмента с использованием автоматического капиллярного гель-электрофореза на приборе “2200 TapeStation Instrument” (Agilent Technologies).

Результаты

На сегодняшний день исследование не завершено и сбор образцов в коллекцию продолжается. По состоянию на 1 октября 2020г коллекция состоит из образцов от 182 беременных женщин.

От всех женщин был получен биоматериал в I триместре, от 94 — во II триместре, от 54 — в III триместре беременности. От 22 женщин биоматериал был получен при родоразрешении. Продолжается сбор биоматериала и клинических данных от 112 женщин (беременность прогрессирует). Спонтанно беременность прервалась у 7 женщин (до 22 нед. гестации — срока преждевременных родов). По своему желанию 27 беременных отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Таблица 2

Сбор биоматериала

Источник образца	Метод обработки	Условия хранения	Тип образца
Материнская периферическая кровь (дородовая)	Центрифугирование, 1600 g, +4° C; центрифугирование 2500 g, +4° C	Замораживание при -80° C	Плазма
Материнская периферическая кровь (дородовая)	Центрифугирование, 1600 g, +4° C; буфер для лизиса эритроцитов; фосфатный буфер; реагент для стабилизации РНК в тканях “RNALater”	Хранение при +4° C на ночь, далее замораживание при -80° C	Лейкоцитарная пленка
Материнская периферическая кровь (дородовая)	Центрифугирование, 3000 g, +4° C	Замораживание при -80° C	Сыворотка
Материнская периферическая кровь (дородовая)	—	Замораживание при -80° C	Цельная кровь
Материнская периферическая кровь (дородовая)	Реагент для стабилизации РНК в тканях “RNALater”	Хранение при комнатной температуре 18-25° C в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° C в течение 24 ч, затем замораживание при -80° C	Цельная кровь с “RNALater”
Моча (дородовая)	Центрифугирование, 3000 g, +4° C	Замораживание при -80° C	Моча
Моча (дородовая)	Центрифугирование, 3000 g, +4° C; фосфатный буфер	Замораживание при -80° C	Осадок клеток
Пуповинная кровь (во время родов)	—	Замораживание при -80° C	Цельная кровь
Пуповинная кровь (во время родов)	Реагент для стабилизации РНК в тканях “RNALater”	Хранение при комнатной температуре 18-25° C в течение 24-72 ч, далее хранение в морозильной камере холодильника при -20° C в течение 24 ч, затем замораживание при -80° C	Цельная кровь с “RNALater”
Плацента	Реагент для стабилизации РНК в тканях “RNALater”	В парах азота при -18° C	Замороженная ткань с “RNALater”

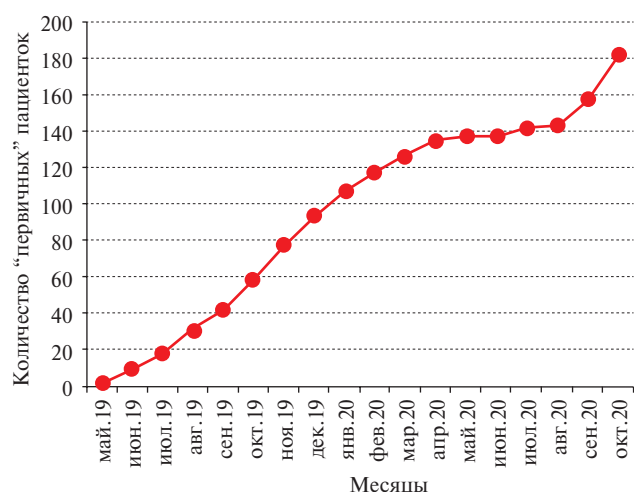


Рис. 3 Прирост коллекции (число беременных, участвующих в исследовании).

Средний ежемесячный прирост в коллекцию составляет 12 “первичных” образцов. В период пандемии (COVID-19) в связи с необходимостью соблюдения противоэпидемических мероприятий сбор биоматериала “упал” до 2-4 “первичных” образцов в месяц (рисунок 3). С целью повышения притока участников в исследование были приняты организационные мероприятия, а имен-

но расширено количество партнерских клинических организаций — баз сбора биоматериала. Предпринятые меры позволили вернуть темп прироста образцов в коллекцию на исходный уровень, который на данный момент является стабильным.

На данном этапе уже очевидно, что коллекция является уникальной. Однако полноценно охарактеризовать ее в настоящее время не представляется возможным ввиду незаконченности исследований и недостатка данных об исходах беременностей. Тем не менее, полученные на данном этапе результаты являются значимыми. Собранные образцы и данные позволили уже сейчас инициировать на базе коллекции различные исследовательские проекты. В частности, стартовало исследование по оценке изменения уровня экспрессии микроРНК в различных типах биоматериала, полученного от женщин на различных этапах беременности. Полученные в ходе формирования коллекции клиничко-анамнестические данные пациенток — участниц исследования (представлены в таблице 1) о возрасте, акушерско-гинекологическом анамнезе (привычное невынашивание беременности), соматических патологиях (сахарный диабет 1 типа), способе наступления настоящей беременности — экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), осложнениях ранних сроков беременности (угрожаю-

Таблица 3

Контроль качества ДНК

Срок, мес.	Концентрация ДНК ($M \pm m$), г/мкл	Соотношение A260/A280 ($M \pm m$)	Число целостности ДНК ($M \pm m$)
0	118 \pm 48	1,9 \pm 0,1	9,5 \pm 0,1
1	123 \pm 37	1,9 \pm 0,1	9,4 \pm 0,4
6	101 \pm 24	1,9 \pm 0,1	9,3 \pm 0,2
12	124 \pm 41	1,9 \pm 0,1	9,3 \pm 0,3

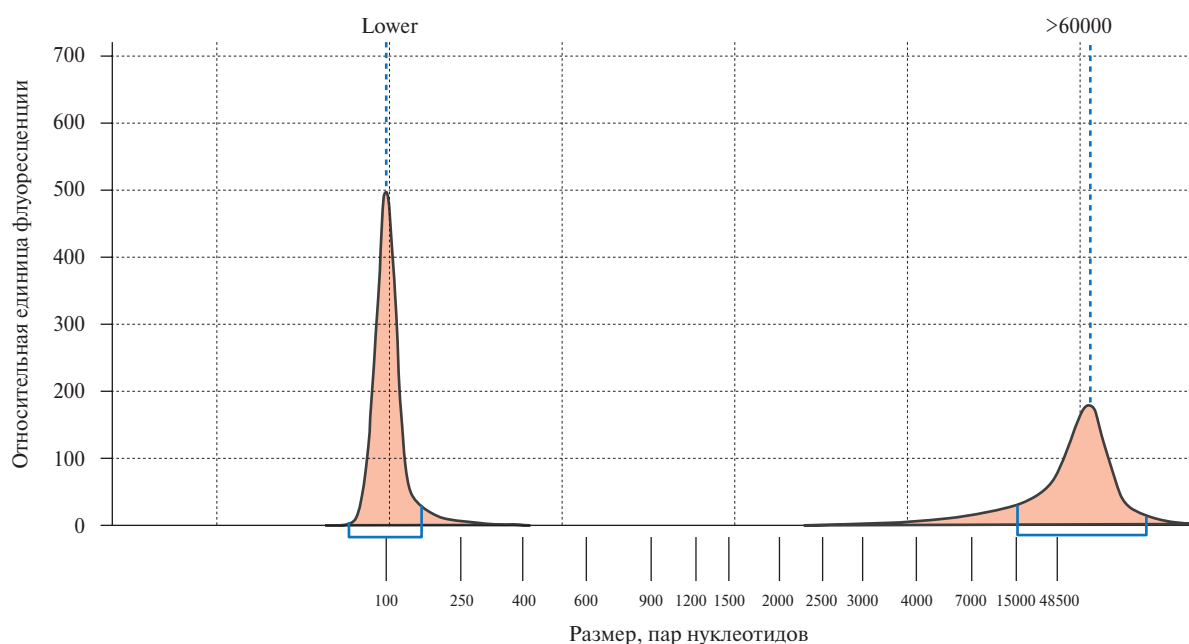


Рис. 4 Электрофореграмма геномной ДНК (образец 1.2.4).

щий выкидыш с ретрохориальной гематомой), материнских осложнениях (артериальная гипертензия беременных) и фетальных осложнениях гестации (задержка внутриутробного развития плода) позволяют интерпретировать получаемые данные в соответствии с имеющимися клиническими характеристиками. В свою очередь стандартизация сбора образцов на всех этапах создания коллекции обеспечивает высокую достоверность и воспроизводимость получаемых результатов.

Проведенный контроль качества образцов коллекции показал соответствие характеристик образцов всем предъявляемым требованиям. Средние значения концентраций, соотношения A260/A280 и целостности образцов ДНК 6 пациенток на разных сроках хранения (таблица 3) были в пределах нормальных значений. Оценка целостности ДНК на системе капиллярного электрофореза “2200 Tape Station Instrument” (Agilent Technologies) (рисунок 4), показала отсутствие фрагментов деградированной ДНК. Качество библиотек микроРНК двух образцов, выделенных из свежей плазмы крови и из плазмы после 3 мес. хранения, также оценивали на системе капиллярного электрофореза (рисунок 5). Их качество соответствовало рекомендованным значениям: длине фрагмента (~180 пар нуклеоти-

дов) и концентрации (>5 нг/мкл). В дальнейшем планируется проверять качество биообразцов после более длительного хранения. Данные параметры демонстрируют высокое качество получаемого материала и его стабильность при долгосрочном хранении (до 12 мес. по ДНК и до 3 мес. по микроРНК), что обеспечивает возможность использования образцов коллекции в дальнейших исследованиях.

Обсуждение

На современном этапе биобанки стали одним из самых ценных ресурсов в биомедицинских исследованиях, поскольку биобанк обеспечивает стандартизацию на всех этапах получения биоматериала и сбора информации, ассоциированной с образцами. Наиболее значимым преимуществом биобанкирования образцов, является возможность их неоднократного применения в различных научных и клинических исследованиях. Создание коллекции биообразцов от беременных женщин является важным его направлением.

Организация сбора биоматериала от женщин на протяжении всей беременности и в родах является крайне сложным процессом, ввиду специфических особенностей включения беременных

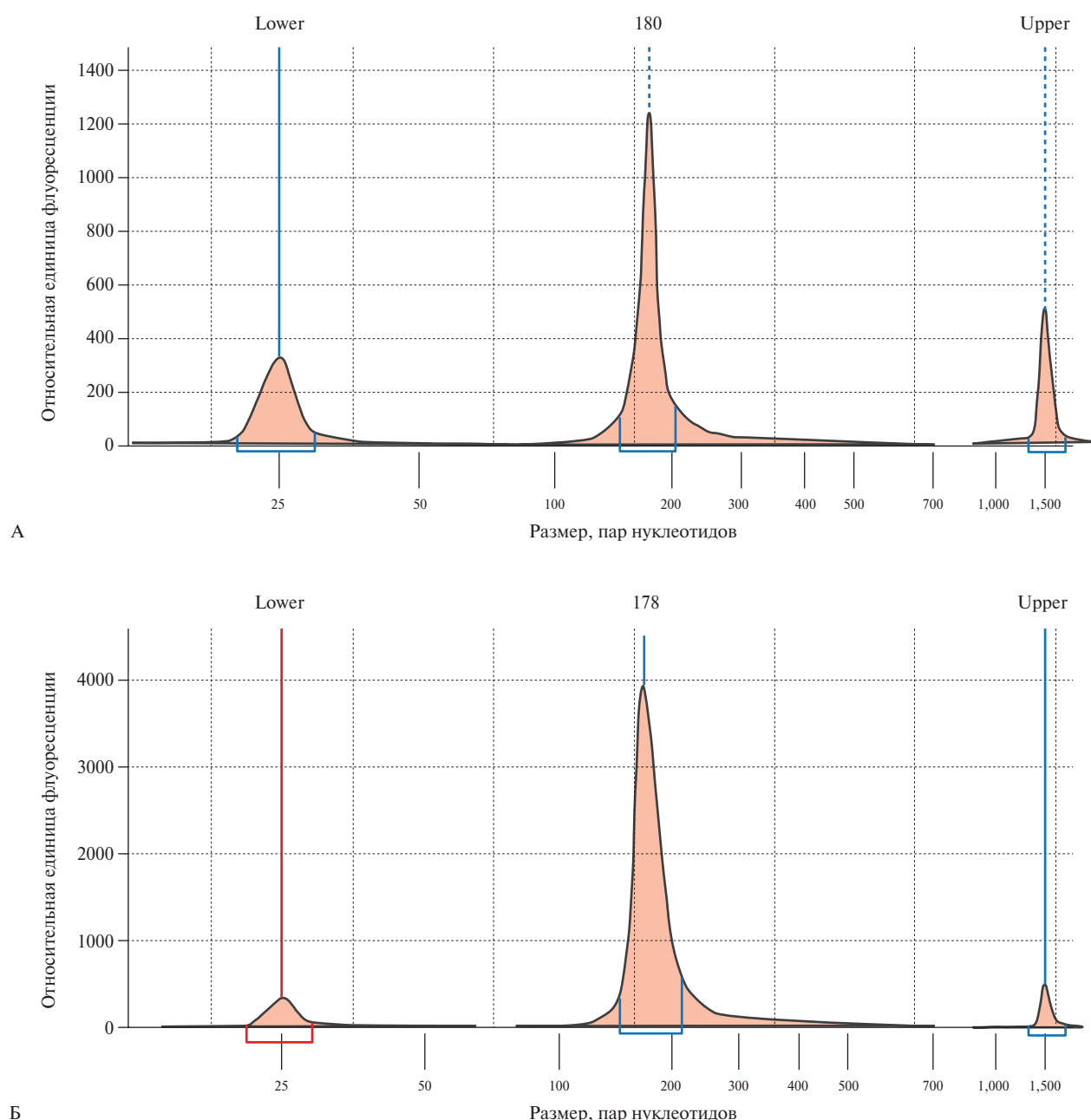


Рис. 5 Электрофореграмма библиотек микроРНК (А — свежий образец плазмы, Б — после хранения 3 мес.).

в научные исследования и непрогнозируемости ситуаций, связанных с течением беременности и ее осложнениями (зачастую требующими госпитализации в стационар с целью их коррекции или досрочного прерывания беременности по показаниям со стороны матери и плода) и невозможности предугадать срок, время и способ родоразрешения, а также медицинское учреждение, в которое может быть направлена женщина с началом родовой деятельности. Перечисленные факторы обусловили недостаточные темпы прироста коллекции по сравнению с планируемыми исходно при разработке дизайна проекта. Кроме того, в период сбора коллекции исследовательской группе пришлось стол-

кнуться с обстоятельствами непреодолимой силы (пандемия COVID-19). В связи с необходимостью соблюдения противоэпидемических мероприятий, в первую очередь для обеспечения безопасности беременных женщин и их плодов, процесс привлечения пациенток в исследование и повторной сдачи биоматериала его участницами был приостановлен. В настоящее время темп прироста образцов в коллекцию стабилизирован за счет принятия организационных мер по включению в исследование партнерских организаций, что расширило возможности привлечения участников.

Тем не менее собранные уже на сегодняшний день образцы и широкий спектр клинических

данных о возрасте, акушерско-гинекологическом анамнезе, соматических патологиях, материнских и фетальных осложнениях при беременности является достаточным для планирования и инициации научных исследований на базе коллекции. Информация о полученных образцах продолжает пополняться данными о течении и исходах беременности, состоянии новорожденных. Также рассматривается вопрос о дальнейшем получении данных катамнеза рожденных детей, что может являться перспективой для последующих исследовательских проектов.

Наиболее важным критерием, гарантирующим возможность использования образцов коллекции в будущих исследованиях, является качество сохраняемых образцов. Невоспроизводимость результатов, как известно, является основной проблемой перехода научных исследований в клиническую практику. Контроль качества образцов коллекции минимизирует риски возникновения изменений в образцах в течение длительного хранения, что позволяет повысить уровень достоверности результатов исследований [6].

Текущие исследования, проводимые на базе коллекции, направлены на изучение геномных (ДНК) и транскриптомных (микроРНК) особенностей беременных женщин с различными осложнениями гестации. В связи с этим на данном этапе для контроля качества образцов коллекции были выбраны показатели, характеризующие качество ДНК и микроРНК. Анализ полученных данных позволил убедиться в том, что на всех стадиях преаналитического этапа не были допущены ошибки и качество сохраняемых образцов позволяет проводить достоверные исследования.

Предполагается использование коллекции для решения широкого спектра научных задач (не только для изучения ДНК и микроРНК), поэтому в дальнейшем планируется оценить образцы на качество РНК (целостность и концентрация РНК),

биохимические показатели, сохранность пролиферативного потенциала клеток плаценты в условиях *in vitro* после длительного хранения. Таким образом, коллекция, включающая разнообразные образцы высокого качества, расширит возможности их применения в фундаментальных и прикладных исследованиях в различных областях биомедицины.

Заключение

Создание коллекции биообразцов от беременных женщин является стратегически значимым заданием для будущих научных клинических исследований. Биообразцы коллекции могут послужить важным субстратом для экспериментального изучения препаратов для беременных женщин, что позволит максимально изучить вопросы безопасности их применения и расширить возможности клинических исследований. Подробная “отработка” препаратов *in vitro* может позволить переломить ситуацию “невовлечения” беременных в клинические исследования. Получение доказательной базы позволит внести в инструкции разрешение о применении препаратов при беременности и защитить врачей от последствий назначения препаратов “off label”.

Разработка на базе коллекции инновационных тест-систем прогнозирования реализации гестационных осложнений позволит значимо улучшить их идентификацию и диагностику. Новые данные дадут возможность использовать персонализированный подход к ведению каждой беременной с учетом выявляемых индивидуальных особенностей женщины и течения ее гестации, что позволит снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РФФИ № 19-75-20033. Исследование выполнено в т.ч. на базе РЦ “Центр Биобанк” Научного парка СПбГУ.

Литература/References

1. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res.* 2019;41(6):35-40. doi:10.1002/eahr.500036.
2. González-Duarte A, Zambrano-González E, Medina-Franco H, et al. II. The research ethics involving vulnerable groups. *Rev Invest Clin.* 2019;71(4):217-25. doi:10.24875/RIC.19002812.
3. Sakharova ES, Keshishian ES, Alyamovskaya GA. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2017;62(3):15-9. (In Russ.) Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017;62(3):15-9. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19.
4. Leon LJ, Solanky N, Stalman SE, et al. A new biological and clinical resource for research into pregnancy complications: The Baby Bio Bank. *Placenta.* 2016;46:31-37. doi:10.1016/j.placenta.2016.08.085.
5. Kosyakova OV, Besspalova ON. Challenges and prospects of preterm birth prediction in multiple pregnancies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(4):48-59. (In Russ.) Косякова О.В., Беспалова О.Н. Сложности и перспективы прогнозирования преждевременных родов при многоплодной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(4):48-59. doi:10.17816/JOWD67448-59.
6. Liu Y, Gao H, Hu Y, et al. Quality Control System in an Obstetrics and Gynecology Disease Biobank. *Biopreserv Biobank.* 2019;17(1):27-38. doi:10.1089/bio.2018.0056.

Применение популяционного биобанка для анализа частот клинически значимых ДНК-маркеров у населения России: биоинформатические аспекты

Горин И. О.¹, Петрушенко В. С.¹, Записецкая Ю. С.¹, Кошель С. М.^{2,3},
Балановский О. П.^{1,2,4}

¹ФГБУН Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова, Москва; ²ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва; ³ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; ⁴АНО Биобанк Северной Евразии. Москва, Россия

Одной из задач популяционных биобанков является определение частот клинически значимых генетических полиморфизмов у населения. Население России характеризуется исключительно высокой гетерогенностью как в этническом, так и в генетическом плане, поэтому частоты генетических маркеров востребованы не в одной выборке, а в серии выборок, отражающих основное разнообразие генофонда различных народов и регионов.

Цель. Разделение народонаселения России и сопредельных стран на группы популяций, удовлетворяющие определенным условиям, а также имеющие репрезентативную выборку в существующих данных и биобанках.

Материал и методы. Разработан метод объединения популяций в более крупные группы с сохранением гомогенности внутри этих групп на основе главных компонент с кластеризацией K-средних, с последующей доработкой кластеризации для большей гомогенности и более равномерного распределения размеров групп с применением F_{ST} расстояний. Технология отлажена на примере Биобанка Северной Евразии, поэтому материалом для исследования послужили массивы широкогеномных данных по 4,5 млн генетических маркеров для 1883 образцов, представляющих 247 популяций России и сопредельных стран из выборок данного биобанка. Разработанный подход, результирующий набор популяций и их карта могут применяться при использовании других коллекций биоматериалов из российских популяций.

Результаты. Применение этого подхода позволило разделить все население России и сопредельных стран на 29 этногеографических групп (ЭГГ), характеризующихся относительной генетической гомогенностью. Этот набор популяций рекомендуется как базовый для популяционных скринингов на выявление частоты любых генетических маркеров среди населения России. Построена карта,

демонстрирующая деление народонаселения на 29 территорий — ареалов ЭГГ.

Заключение. На основе надежного массива полногеномных данных проведено районирование генофонда населения России: выделены ЭГГ, обладающие контрастными частотами аллелей при сравнении друг с другом, но при этом относительно гомогенные внутри себя. Результирующая карта и реестр групп могут применяться в популяционно-генетических, медико-генетических и фармакогенетических исследованиях.

Ключевые слова: ДНК-маркеры, биоинформатика, популяционный биобанк, население, генофонд, районирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова и для Института общей генетики РАН им. Н. И. Вавилова.

Благодарности: благодарим всех доноров образцов. Коллекция образцов ДНК предоставлена АНО «Биобанк Северной Евразии».

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 14/11-2020

Принята к публикации 10/12-2020



Для цитирования: Горин И. О., Петрушенко В. С., Записецкая Ю. С., Кошель С. М., Балановский О. П. Применение популяционного биобанка для анализа частот клинически значимых ДНК-маркеров у населения России: биоинформатические аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2732. doi:10.15829/1728-8800-2020-2732

Population-based biobank for analyzing the frequencies of clinically relevant DNA markers in the Russian population: bioinformatic aspects

Gorin I. O.¹, Petrushenko V. S.¹, Zapisetskaya Yu. S.¹, Koshel S. M.^{2,3}, Balanovsky O. P.^{1,2,4}

¹Vavilov Institute of General Genetics, Moscow; ²N. P. Bockov Research Center of Medical Genetics, Moscow; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴Biobank of Northern Eurasia. Moscow, Russia

One of the tasks of population-based biobanks is to determine the frequencies of clinically relevant genetic polymorphisms in the population. The population of Russia is very heterogeneous both

ethnically and genetically. Therefore, the frequencies of genetic markers are in demand not in one sample, but in a series of samples reflecting the heterogeneity of the gene pool of different peoples and regions.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: balanovsky@inbox.ru

Тел.: +7 (985) 232-72-23

[Горин И. О. — м.н.с. лаборатории геномной географии, ORCID: 0000-0001-9532-8954, Петрушенко В. С. — м.н.с. лаборатории геномной географии, ORCID: 0000-0002-5763-5280, Записецкая Ю. С. — м.н.с. лаборатории геномной географии, ORCID: 0000-0002-8696-6302, Кошель С. М. — в.н.с. лаборатории популяционной генетики человека, к.г.н., в.н.с. кафедры картографии и геоинформатики, ORCID: 0000-0002-4540-2922, Балановский О. П. — д.б.н., профессор РАН, в.н.с., зав. лабораторией геномной географии, г.н.с. лаборатории популяционной генетики человека, учредитель, ORCID: 0000-0003-4218-6889].

Aim. To divide the population of Russia and neighboring countries into population groups meeting certain conditions, as well as having a representative sample in existing data and biobanks.

Material and methods. We developed a method for combining populations into larger groups with maintaining intragroup homogeneity based on the principal components analysis with K-means clustering, followed by refinement of clustering for higher homogeneity and a more equal distribution of group sizes using FST distances. The technology has been adjusted using the example of the Biobank of Northern Eurasia. Therefore, the material was the genome-wide data on 4.5 million genetic markers for 1,883 samples representing 247 populations of Russia and neighboring countries from this biobank. The developed approach, the resulting set of populations and related map can be applied for other collections of biomaterials from Russian populations.

Results. Application of this approach made it possible to divide the entire population of Russia and neighboring countries into 29 ethnogeographic groups, characterized by relative genetic homogeneity. This set of populations is recommended as a baseline for population screenings to identify the frequency of any genetic markers among the population of Russia. A map has been constructed showing the division of population into 29 ethnogeographic areas.

Conclusion. On the basis of a reliable genome-wide data, the zoning of gene pool of the Russian population was carried out. We identified ethnogeographic groups with intergroup contrasting allele frequencies, but at the same time with relatively homogeneous intragroup parameters. The resulting map and register of groups can be used in population genetic, medical genetic and pharmacogenetic studies.

Key words: DNA markers, bioinformatics, population-based biobank, population, gene pool, zoning.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the N. P. Bochkov Research Center of Medical Genetics and Vavilov Institute of General Genetics.

Acknowledgments: the authors are grateful to all sample donors. The collection of DNA samples is provided by the Biobank of Northern Eurasia.

Gorin I. O. ORCID: 0000-0001-9532-8954, Petrushenko V. S. ORCID: 0000-0002-5763-5280, Zapisetskaya Yu. S. ORCID: 0000-0002-8696-6302, Koshel S. M. ORCID: 0000-0002-4540-2922, Balanovsky O. P.* ORCID: 0000-0003-4218-6889.

Relationships and Activities: The study was carried out within the State assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the N. P. Bochkov Research Center of Medical Genetics and Vavilov Institute of General Genetics.

*Corresponding author: balanovsky@inbox.ru

Received: 05/11-2020

Revision Received: 14/11-2020

Accepted: 10/12-2020

For citation: Gorin I. O., Petrushenko V. S., Zapisetskaya Yu. S., Koshel S. M., Balanovsky O. P. Population-based biobank for analyzing the frequencies of clinically relevant DNA markers in the Russian population: bioinformatic aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2732. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2732

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЭГГ — этногеографическая группа, SNP — Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм), FST — fixation index, index F-statistics (индекс фиксации, индекс F-статистики).

Введение

Определение частот клинически значимых генетических полиморфизмов у населения является обычной задачей для популяционных биобанков [1]. Данная информация полезна для фармакогенетических работ, поскольку разные этнические группы значительно различаются по частоте ключевых аллелей [2, 3]. При большом объеме выборки таких данные важны и для диагностики наследственных болезней, поскольку одним из основных критериев патогенности/непатогенности обнаруженных у пациента мутаций являются данные о частотах этих полиморфизмов в популяции.

Таким образом, для решения целого ряда задач медицинской генетики, популяционной генетики, фармакогенетики и других направлений, связанных с изменчивостью генофонда, часто возникает необходимость определения частот того или иного генетического маркера в популяциях России. При этом население России характеризуется исключительно высокой гетерогенностью генофонда [4, 5]. Поэтому данные о частоте генетических маркеров востребованы не в одной российской выборке, а в серии выборок, отражающих основное разнообразие народов и регионов страны.

Для решения этой, часто возникающей, задачи разработана технология популяционного скрининга, состоящая из молекулярно-биологического, биоинформатического и популяционного блоков. Биоинформатический блок используется для решения вычислительных и аналитических задач. В частности, предметом исследования, представленного в данной статье, является выделение в народонаселении России конкретных популяций, которые будут включены в стандартизованную панель скрининга. Этот набор популяций должен удовлетворять следующим требованиям:

- 1) охватывать население всей территории России;
- 2) включать территории сопредельных государств, демографически тесно связанных с Россией;
- 3) на каждой территории быть ориентированным на коренное население;
- 4) каждая выделенная популяция должна быть генетически достаточно гомогенна, чтобы определенные для нее частоты маркеров были репрезентативны для каждого из народов или регионов, входящих в состав популяции;
- 5) число популяций должно быть минимизировано, чтобы типичный объем выборки составлял не менее 50 образцов.

Поясним, что изучение каждого из коренных народов России (требование 3) необходимо как по смыслу популяционного скрининга и по практике популяционно-генетических исследований, так и с целью соблюдения его права на полноценное медицинское обслуживание (например, в тех случаях, когда скрининг ориентирован на фармакогенетически значимые маркеры, определяющие особую реакцию на лекарства). Поэтому на каждой территории популяции для скрининга представляют генофонд ее коренного населения, даже для территорий, где коренное население составляет меньшинство (например, на большей части Сибири). Чтобы оценить частоту фармакогенетического маркера, например, среди представителей русской национальности, проживающих в Южной Сибири, следует использовать значения, полученные не для популяции “Южная Сибирь”, а для источника миграции — популяции “Русские Центральной России”; при этом для коренного населения Южной Сибири (хакасов, алтайцев, шорцев) следует использовать данные, полученные для популяции “Южная Сибирь”.

Для формирования набора популяций ключевыми являются требования (4) и (5), однако требование гомогенности увеличивает число выделяемых групп, тогда как требование объемов выборки их уменьшает. Поэтому необходимо математически корректное выявление оптимального баланса между ними. На практике (например, в проекте “1000 Genomes”) чаще всего применяют выборки ~50 человек (100 хромосом). Полученные к настоящему времени широкогеномные массивы данных по российским популяциям включают от 1 до 3 тыс. образцов [4-6]. Проект “Российские геномы” также ставит своей целью секвенировать 2-3 тыс. полных геномов представителей коренных народов России. Такие объемы доступных общих выборок (2-3 тыс. образцов) и требования к среднему объему одной выборки (~50 образцов) определяют, что максимальное число выделяемых популяций может быть 40-60. При этом для удобства использования и для дополнительного увеличения объемов выборок число популяций желательно минимизировать. Основные проведенные к настоящему времени геномные исследования российских популяций включают порядка 50-100 популяций [4, 5], причем большинство из них изучено по выборке всего в несколько образцов. Таким образом, возникает задача объединить несколько сотен популяций в 3-6 десятков более крупных групп, которые были бы гомогенны внутри себя и отражали бы основное разнообразие генофонда народонаселения страны.

В связи с вышесказанным целью работы являлось разделение народонаселения России и сопредельных стран на группы популяций, удовлетворяющие вышеперечисленным условиям, а также име-

ющие репрезентативную выборку в существующих данных и биобанках.

Материал и методы

Выбор методического подхода. Если переформулировать цель исследования на языке математических моделей, возникает задача кластеризации популяций, представленных в имеющихся широкогеномных массивах данных, на основе генетического разнообразия популяций. Существует много различных подходов к кластеризации, в т.ч. специально для генетических данных [7]. Методы глобально делятся на два подхода — параметрический и непараметрический. Параметрические методы опираются на статистические модели, в основе которых лежат несколько генетических допущений. К таким методам относятся STRUCTURE, ADMIXTURE и др. Однако данные методы являются ресурсоемкими, поэтому трудно применимы к разностороннему анализу больших массивов данных с большим количеством однонуклеотидных полиморфизмов — SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

К непараметрическим методам относятся методы либо на основе уменьшения размерности и дальнейшей кластеризации [8], либо на основе расчета попарных расстояний между образцами и дальнейшей кластеризации. Непараметрические методы менее ресурсоемки и не требуют допущений.

Для данной работы был выбран непараметрический подход с уменьшением размерности методом главных компонент с применением программного пакета EIGENSTRAT/smrtppca [9]. В качестве метода кластеризации использовали K-means [10] на главных компонентах, который дает результаты не хуже, чем STRUCTURE [11].

Чтобы избежать терминологической путаницы при использовании понятий “население”, “народонаселение”, “народ”, “субэтническая группа”, “этнографическая группа”, “регион” и т.д. предлагаем термин “этногеографические группы” (ЭГГ) для обозначения групп популяций коренного населения, совокупность которых охватывает все население изучаемого крупного региона таким образом, что каждая ЭГГ генетически сравнительно гомогенна внутри себя, но при этом обладает генофондом, отличающимся от других ЭГГ.

Материал. Для работы использовались данные генотипирования широкогеномных панелей SNP-маркеров в различных популяциях Северной Евразии. Основной анализ проведен на массиве данных, полученном при генотипировании панели производства Illumina (Infinium OmniExome BeadChip Kit, Illumina; США), включающей 4,5 млн ДНК-маркеров. При этом выделяемые группы зависят от структуры генофонда самого населения, а не от используемой панели маркеров, поэтому очень близкие результаты могут быть получены и при использовании других широкогеномных панелей (например, Human Origin производства Affimetrix, США) или полногеномного секвенирования.

Общий объем используемого в анализе массива данных: 1883 образца, представляющие 247 популяций России и сопредельных стран. Минимальным размером ЭГГ был выбран порог в 25 образцов, оптимальным признавалась ЭГГ размером от 50 до 100 образцов. Таким образом, задачей было разделение данных 1883 образцов на гомогенные ЭГГ размером не <25 образцов каждая.

Фильтрация. Фильтрация данных проводилась в соответствии с описанием в разделе Результаты. Для фильтрации использовалось программное обеспечение PLINK [12]. Для первичной фильтрации применялась команда `mind 0.1`. Для фильтрации перед применением метода главных компонент последовательно использовались команды `geno 0.05`, `maf 0.01`, `mind 0.1`, `indep-pairwise 1500 150 0.2`. Для фильтрации перед расчетом значений FST (fixation index, index F-statistics, индекс фиксации, индекс F-статистики) последовательно применялись команды `geno 0.1`, `maf 0.01`, `mind 0.05`, `indep-pairwise 1500 150 0.5`.

Исключение родственников. Для поиска родственников ближе второй ступени применялось программное обеспечение KING 2.2.4 [13] в режиме `related` с настройками по умолчанию.

Построение графиков главных компонент. Для расчета значений главных компонент всех образцов применялась программа `smartpca`, входящая в пакет `eigensoft`. Данные конвертировались из формата `plink (bed-bim-fam)` в формат `eigensoft (eigenstratgeno-snp-ind)` с помощью программы `convertf` из того же пакета с параметрами по умолчанию. Конвертированные данные подавались на вход программе `smartpca` с параметрами по умолчанию, кроме параметра, задающего количество итераций исключения `outliers (numoutlieriter)`. Данный параметр имел значение 3 при построении промежуточных графиков, и значение 0 при построении итоговых. Результаты работы программы `smartpca` визуализировались с помощью языка программирования Python 3, в т.ч. с использованием библиотек `pandas`, `matplotlib` и `seaborn`.

Кластеризация. Кластеризация проводилась на результатах работы `smartpca` на трех первых компонентах. Значения этих компонент для всех образцов считывались библиотекой `pandas` и подавались на вход методу `sklearn.cluster.KMeans` [14] с фиксированным количеством кластеров и фиксированным генератором псевдослучайных чисел для воспроизводимости результатов. Для итогового деления было выбрано количество кластеров, равное 30.

Расчет FST. Для расчета значений генетических расстояний между парами популяций FST применялась программа `smartpca`, входящая в пакет `eigensoft`. Данные конвертировались из формата `plink (bed-bim-fam)` в формат `eigensoft (eigenstratgeno-snp-ind)` с помощью программы `convertf` из того же пакета с параметрами по умолчанию. Конвертированные данные подавались на вход программе `smartpca` с параметром `"fstonly: YES"` для расчета FST. Результаты работы `smartpca` визуализировались с помощью языка программирования Python 3, в т.ч. с использованием библиотек `pandas`, `matplotlib` и `seaborn`.

Картографирование. Пространственное распределение выделенных этногеографических групп было картографировано в программе `GeneGeo` [15] по данным о географических координатах 247 исходных популяций, каждая из которых была отнесена к одной из 29 результирующих ЭГГ. Области на карте, раскрашенные в индивидуальный цвет для каждой группы, получены как объединение ячеек диаграммы Вороного с одинаковым номером группы, построенной на множестве точек, соответствующих исходным популяциям (на карте отмечены звездочками). Расстояния между точками при построении диаграммы Вороного вычислялись на сфере с использованием их географических координат. Важно по-

нимать, что полученные таким образом области условны и границы между ними не следует трактовать как ареалы расселения соответствующих популяций. Однако можно говорить о том, что ареалы содержатся внутри этих областей, что позволяет наглядно представить географические закономерности в их пространственном распределении.

Результаты

Первым этапом работы было проведение фильтрации данных с помощью программного обеспечения PLINK. Был отфильтрован 51 плохо прочитанный образец (с покрытием <90%). Далее были исключены 19 образцов, для которых анализ с помощью программного обеспечения KING показал родство ближе второй степени с другим образцом из выборки. После данной фильтрации осталось 1813 образцов.

Для проведения всех анализов методом главных компонент применялся следующий алгоритм. Изначально выбирались образцы, для которых хотели применить метод (либо все образцы, прошедшие фильтрацию, либо только образцы из определенного региона). Затем исключались полиморфизмы, прочитанные у <95% образцов, и полиморфизмы, частота минорного аллеля которых была <1%. После этого снова исключались образцы, у которых прочитано <90% позиций из уже отфильтрованного набора. Затем исключались сцепленные полиморфизмы с коэффициентом $r^2 > 0,2$. Заключительным этапом построения было применение `smartpca` с тремя итерациями исключения `outliers` (кроме итоговых графиков, на которых `pca` проводился без исключения `outliers`).

Изначально были рассчитаны главные компоненты по всем отфильтрованным 1813 образцам. Затем были рассчитаны координаты центроидов популяций, как среднее значение по компонентам всех образцов данной популяции. Центроидам был присвоен вес, пропорциональный размеру выборки образцов из данной популяции. К имеющим вес центроидам по первым 3 компонентам был применен метод кластеризации `k-means` из программного пакета `sklearn`. Таким образом была выполнена кластеризация, имитирующая кластеризацию по отдельным образцам, однако обязательно относящая популяции к ЭГГ целиком.

Значение количества кластеров `k` подбиралось исходя из условия на размеры кластеров (не <25 образцов в каждом кластере и минимальное количество крупных кластеров). Оптимальным значением `k` было 30, т.е. метод давал разделение популяций на 30 ЭГГ. При данном `k` из 30 групп всего 8 имели <25 образцов, и всего 3 группы имели >100 образцов. Увеличение `k` увеличивало количество малых групп, не разделяя крупные, а уменьшение `k` увеличивало размеры крупных групп, не умень-

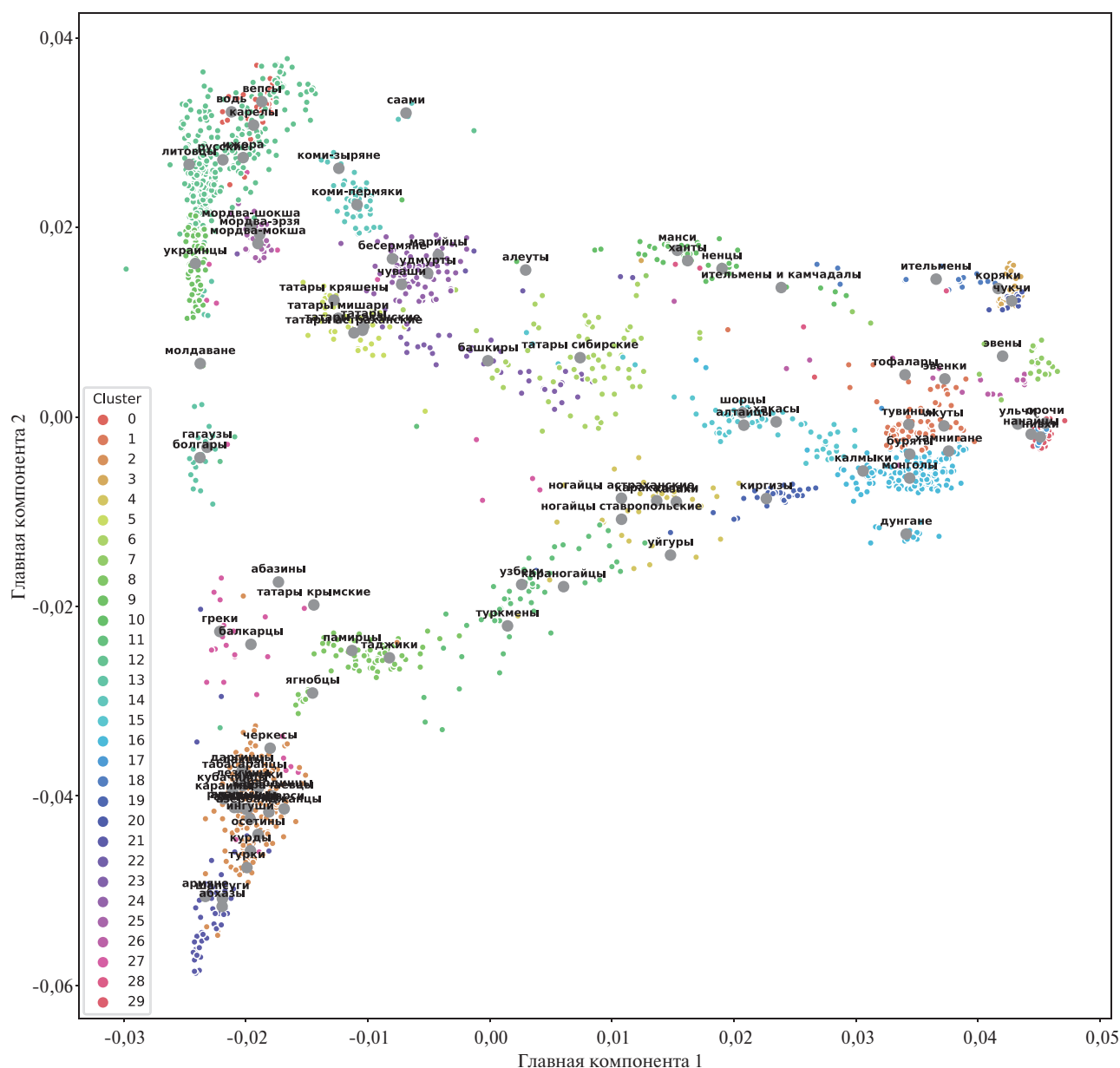


Рис. 1 График главных компонент 1 и 2 с разделением на ЭГ методом K-means. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

шая количество малых. Полученное деление на графике первых двух главных компонент приведено на рисунке 1.

Неравномерность разделения далее была исправлена вручную с применением дополнительных построений графиков главных компонент на подмножествах образцов.

Малые группы включали в себя группы, состоящие из следующих популяций: “алеуты”, “болгары, гагаузы и молдаване”, “ительмены”, “ительмены-камчадалы”, “нанайцы и орочи”, “нивхи и ульчи”, “чукчи”, “эвенки” и “эвены”. Учитывая внутреннее разнообразие данных популяций, объединение “эвенов” с “эвенками”, “нивхов и ульчей” с “нанайцами и орочи”, “ительменов” с “ительменами-камчадала-

ми” и “чукчами” практически не нарушило гомогенность данных групп. Также к группе “ительмены и чукчи” были добавлены “коряки”, т.к. после объединения этой группы их внутреннее разнообразие было достаточно большим, чтобы включение “коряков” не нарушало гомогенность этой группы.

Малый размер и генетическое разнообразие “болгар, молдаван и гагаузов” и “алеутов” не позволил выделить их в отдельные группы или присоединить к какой-либо существующей группе. Тем не менее, группу из болгар и гагаузов стоило бы выделить отдельно, если бы она имела достаточное количество образцов, в то время как молдаване имеют слишком большое внутреннее разнообразие, и поэтому могут относиться как

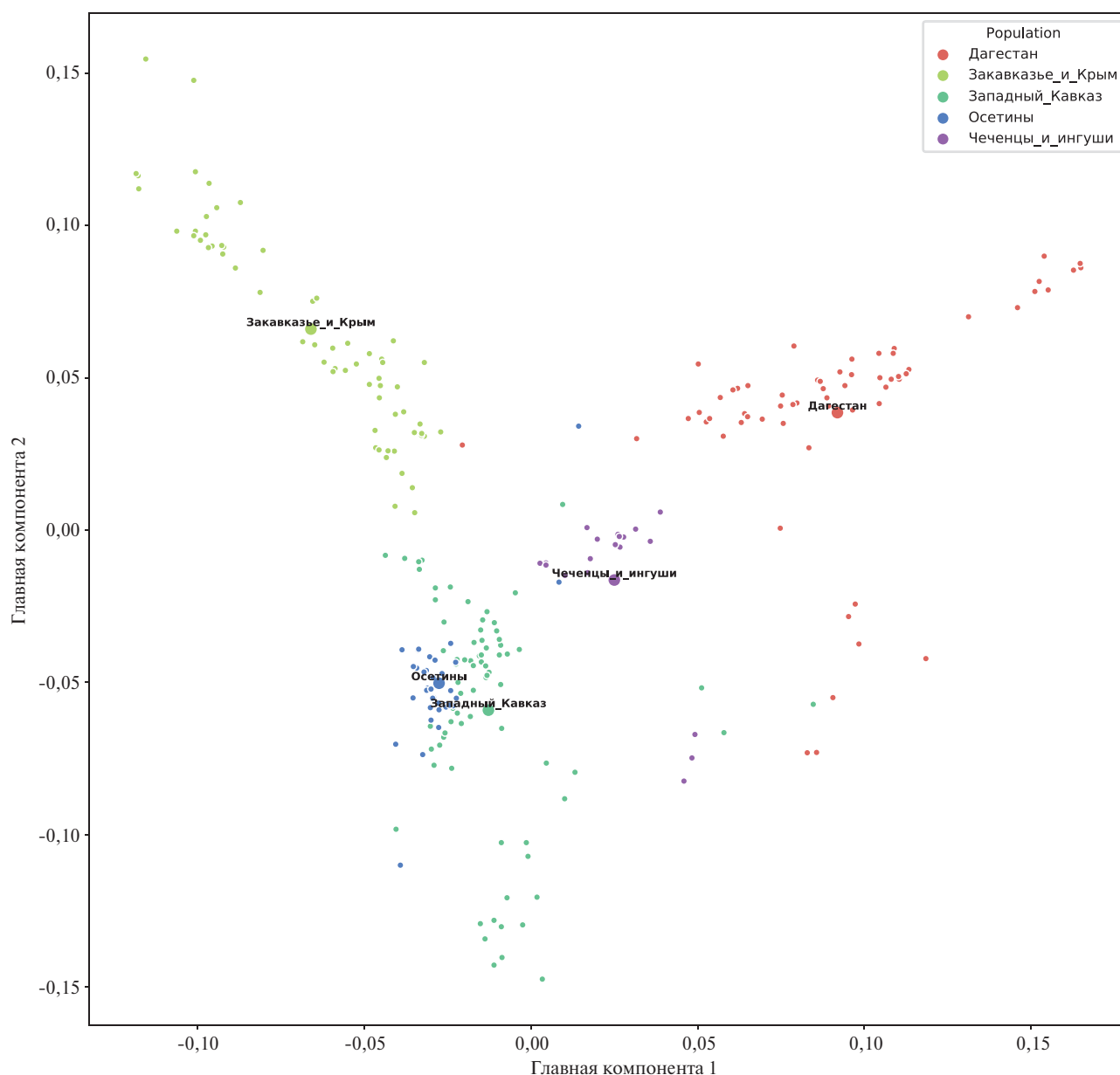


Рис. 2 График главных компонент 1 и 2 с разделением на ЭГГ для региона Кавказ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

к группе с болгарами и гагаузами, так и к группе с украинцами.

В свою очередь крупные группы включали в себя группы “популяции Кавказа”, “русские” и “буряты, дунганы, калмыки, монголы и хамнигане”. Все эти группы включают в себя достаточно разнообразные субпопуляции, поэтому они были разделены на более мелкие группы на основании графиков главных компонент для субпопуляций из данных групп. В качестве примера приведем график первых двух главных компонент с итоговым разделением на ЭГГ для региона Кавказ (рисунок 2).

В результате группа “буряты, дунганы, калмыки, монголы и хамнигане” была разделена на “кал-

мыки и монголы” и “буряты, хамнигане и якуты” (якуты перемещены сюда, т.к. в результате этого деления они оказались ближе к этой группе, чем к изначальной “тофалары, тувинцы и якуты”), а популяция “дунгане” была исключена, т.к. сильно отличалась от остальных популяций этих групп. При наличии достаточного количества образцов “дунгане” составили бы отдельную группу.

Группа “русские” была разделена на три группы: “южные русские”, “северные русские” и “русские севера Архангельской области”. После этого разделения популяция водь оказалась ближе к группе “северные русские”, чем к карелам и вепсам, к которым ее отнесла кластеризация k-means изначально, в связи с чем она была перенесена.

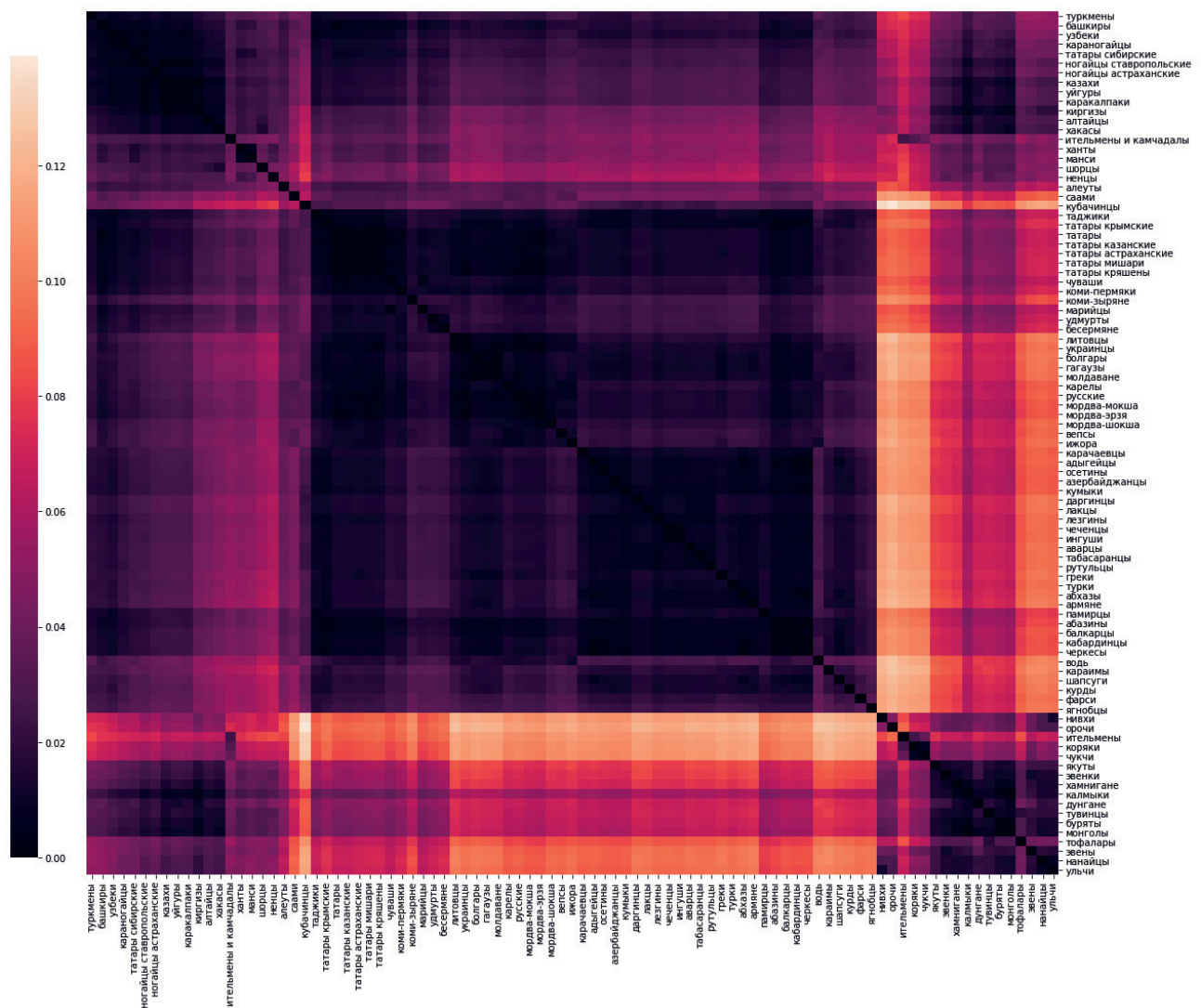


Рис. 3 Тепловая карта значений FST между парами этнических групп. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Группа “Кавказ” была разделена на четыре группы: “Дагестан”, “западный Кавказ”, “ингуши и чеченцы” и “осетины”, некоторая часть популяций была перенесена в группу “Закавказье и Крым”. Группа “ингуши и чеченцы” включила в себя 23 образца, однако должна была быть больше, т.к. часть образцов была исключена из нее во время фильтраций. В связи с этим мы оставили ее, как отдельную ЭГГ, хотя формально она не подходит из-за размера выборки.

Достаточно крупной оказалась и группа “алтайцы, хакасы и шорцы” (73 образца). При отдельном рассмотрении она отлично разделилась на “хакасы и южные алтайцы” и “шорцы и северные алтайцы”.

Также удмурты и бесермяне были перенесены из группы с мари и чувашами в группу с коми, а саамы исключены из этой группы, как вносящие излишнюю гетерогенность.

В связи с невозможностью определенно отнести к какой-то группе или выделить в отдельную

ЭГГ по причине малых объемов выборок также были исключены греки, литовцы, караногайцы, фарси и кумыки.

При распределении популяций по группам в случае спорных моментов об отнесении популяции к той или иной группе использовались также значения FST между популяциями. Тепловая карта значений FST между парами этнических групп приведена на рисунке 3.

Итоговое разделение включило в себя 29 групп. Их состав приведен в таблице 1.

Итоговый график первых двух главных компонент после дополнительного анализа с исправлением неравномерности ЭГГ приведен на рисунке 4. По сравнению с рисунком 1 (на котором показан первоначальный вариант кластеризации) групп стало 29, а не 30, некоторые популяции исключены, а размер ЭГГ стал равномернее. Можно видеть, что выделенные ЭГГ охватывают все генетическое разнообразие населения России и сопредельных

Таблица 1

Итоговый набор ЭГГ

ЭГГ	Народы, включенные в ЭГГ	Количество образцов (в использованном массиве данных)
Башкиры	башкиры	43
Буряты и хамнигане	буряты, хамнегане, якуты	57
Дагестан	табасаранцы, аварцы, кубачинцы, даргинцы, лакцы, лезгины, рутульцы	68
Закавказье и Крым	армяне, азербайджанцы, караимы, турки-месхетинцы, курды, татары крымские	83
Западный Кавказ	карачаевцы, абхазы, адыгейцы, кабардинцы, шапсуги, балкарцы, черкесы, абазины	87
Казахи, каракалпаки, уйгуры и ногайцы	уйгуры, казахи, каракалпаки, ногайцы астраханские, ногайцы ставропольские	33
Карелы и вепсы	карелы, вепсы, карелы тверские	38
Киргизы	киргизы	35
Коми и удмурты	коми-пермяки, удмурты, бесермяне, коми-зыряне	84
Марийцы и чувашы	чувашы, марийцы	53
Монголы и калмыки	калмыки, монголы	126
Мордва	мордва-мокша, мордва-эрзя, мордва-шокша	40
Нанайцы, нивхи, орочи и ульчи	нанайцы, нивхи, ульчи, орочи	39
Осетины	осетины	36
Северные русские	русские, ижора, воль	76
Русские севера Архангельской области	русские	35
Сибирские татары	татары сибирские	68
Таджики, памирцы и ягнобцы	таджики, памирские народы, ягнобцы	72
Татары	татары, татары мишари, татары астраханские, татары кряшены, татары казанские	52
Тувинцы и тофалары	тофалары, тувинцы, монголы-тувинцы	56
Узбеки и туркмены	узбеки, туркмены	45
Украинцы	украинцы	79
Хакасы и Южный Алтай	алтайцы, хакасы	42
Ханты, манси и ненцы	ненцы, ханты, манси	53
Чеченцы и ингуши	чеченцы, ингуши	28
Чукчи, коряки и ительмены	коряки, чукчи, ительмены, камчадалы	67
Шорцы и Северный Алтай	алтайцы, шорцы	35
Эвенки и эвены	эвены, эвенки	45
Южные русские	русские	198

Примечание: ЭГГ — этногеографическая группа.

стран, при этом перекрытие между генетической изменчивостью групп минимальное.

Обсуждение

В результате применения методов биоинформатического анализа к массиву широкогеномных данных о популяциях Северной Евразии, был сформирован набор из 29 ЭГГ. Эти группы характеризуются генетической гомогенностью внутри себя, генетически различаются друг от друга, охватывают все генетическое разнообразие населения России и сопредельных стран, т.е. соответствуют требованиям, сформулированным в начале нашего исследования. На рисунке 5 представлена карта расположения выделенных групп.

Построенная карта фактически представляет собой схему районирования территории России и сопредельных стран по признаку генетического разнообразия населения. Важно, что карта получена по результатам наиболее подробного массива данных, охватывающего большое число конкретных групп населения (247 исходных популяций) и основанного на типировании большого числа маркеров, покрывающих весь геном. Поэтому проведенное районирование является если не финальным и не единственно возможным, то приближается к этой цели, поскольку опирается на репрезентативную выборку популяций и маркеров и получено путем применения объективных математических методов. В дальнейшем можно ожидать дополни-

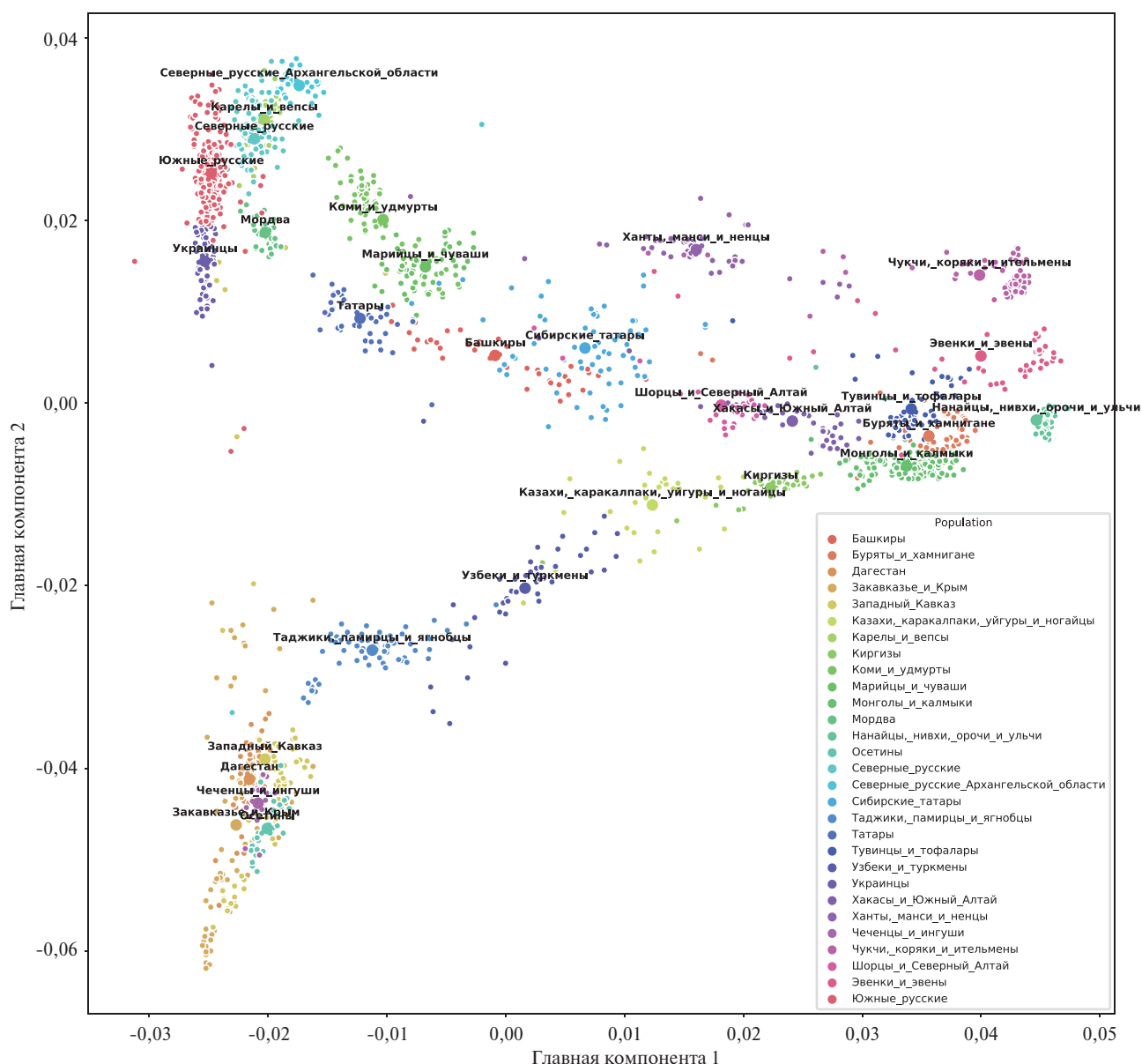


Рис. 4 График главных компонент 1 и 2 с итоговым разделением на ЭГГ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тельного подразделения лишь среди ЭГГ Сибири, а также новых ЭГГ на периферии Европейской части, для выделения которых в текущем массиве данных оказалось недостаточно лишь объемов выборок (литовцы, болгары, фарси и т.д.).

Полученная схема деления генофонда имеет сходство с географическими и лингвистическими закономерностями. Хотя критерий географического соседства не применялся при выделении ЭГГ, практически все выделенные группы имеют целостные, а не разорванные ареалы.

Несмотря на то, что данные ЭГГ были получены на конкретном наборе образцов, выделенные группы могут применяться для анализа любых наборов данных о популяциях России, т.к. охватывают значительную часть популяций на рассматри-

ваемой территории и имеют выборки, сходные по размеру с обычно используемыми в данной области исследований.

В частности, полученные группы могут использоваться в дальнейших исследованиях в области популяционной генетики для расчета частот ДНК-маркеров, применения методов машинного обучения или любых других подходов, требующих значительного числа образцов из каждой популяции. Полученная карта ЭГГ может использоваться при определении происхождения человека по его ДНК в генетической генеалогии и криминалистике. Наиболее существенным является тот факт, что сформированный набор ЭГГ, оптимизированный под существующие массивы широкогеномных данных и коллекций Биобанка Северной Евразии, мо-

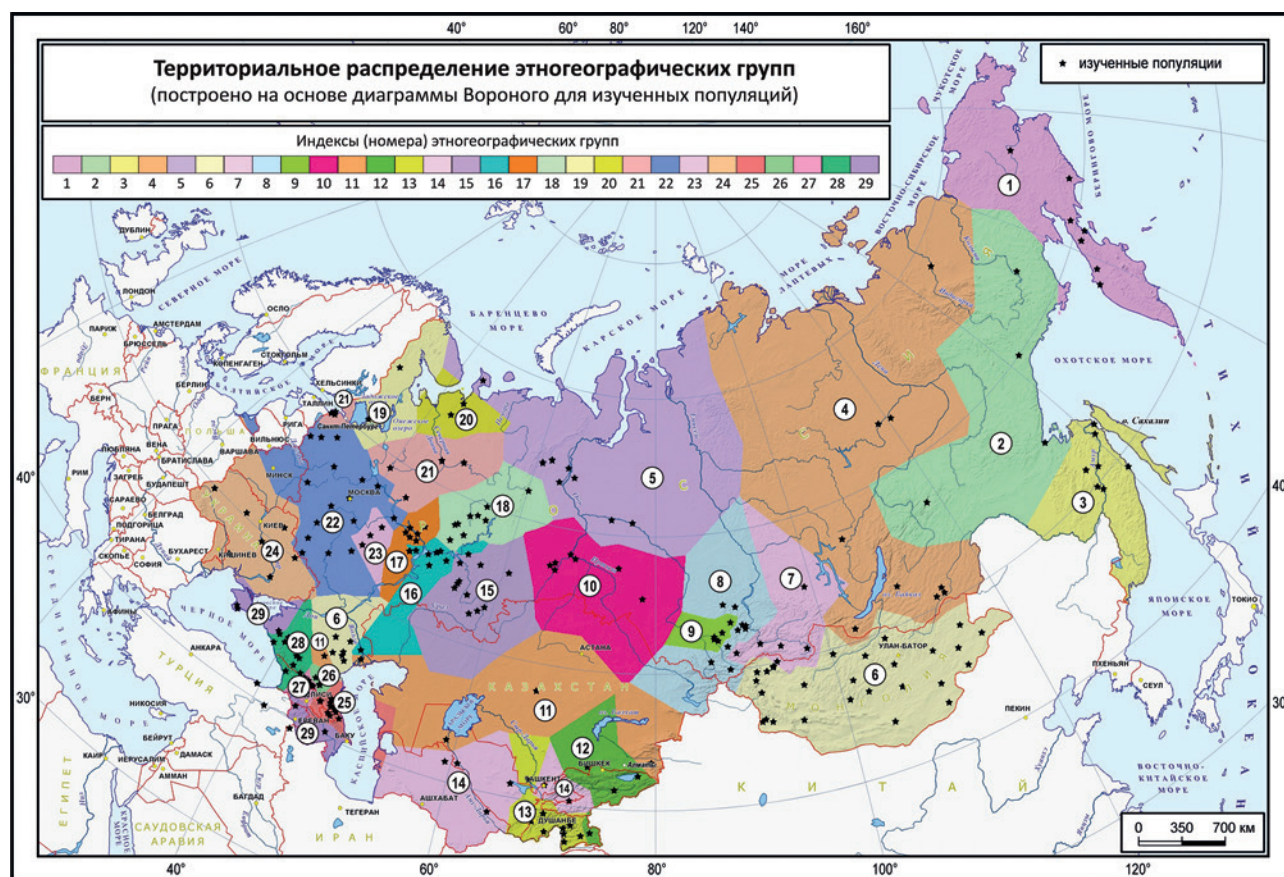


Рис. 5 Итоговая карта выделенных ЭГГ.

Примечание: цифры в кружках на карте подписаны номера групп (совпадают с номерами в таблице 1), поскольку ввиду их большого количества определение конкретной группы по цвету может вызывать затруднения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

жет использоваться для систематического скрининга самых разных наборов генетических маркеров, имеющих медицинское значение. С применением этих коллекций и сформированного набора популяций нашим коллективом в 2020г уже проведены три исследования: распространение генетических маркеров, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19; эпидемиология генетических полиморфизмов в гене TP53; распространение 43 фармакогенетически значимых маркеров. В ближайшие годы можно ожидать массового применения разработанной технологии популяционного скрининга и выделенного набора популяций в серии других работ.

Заключение

Популяционные биобанки позволяют определять частоты клинически значимых генетических полиморфизмов среди населения. Поскольку население России характеризуется высокой генетической гетерогенностью, необходимо объективное выделение конкретных популяций, для которых должны быть получены такие данные. Это число популяций не может быть ни слишком большим (это затруднит практическое применение, а глав-

ное, не позволит достичь репрезентативных наборов выборок), ни слишком малым (в этом случае выделенные популяции будут гетерогенны внутри себя, поэтому нерепрезентативны в отношении входящих в их состав этнических популяций). В результате объективного биоинформатического и математического анализа выделены 29 ЭГГ. Эти группы относительно генетически гомогенны внутри себя, их совокупность охватывает все генетическое разнообразие населения России и сопредельных стран, при этом их наложение на существующие массивы широкогеномных данных дает выборки порядка 30-70 образцов из каждой ЭГГ, что достаточно для оценки частот генетических маркеров. Построена карта, демонстрирующая деление народонаселения России и сопредельных стран на 29 территорий — ареалов ЭГГ.

Обоснованное разделение популяции на ЭГГ позволяет увеличить объем данных и улучшить качество результатов как для фармакогенетических работ, так и для ассоциативных исследований. Исследователи смогут обоснованно объединять данные по разным популяциям, входящим в одну ЭГГ, если эксперимент не требует популяционной

детализации. Кроме того, это разбиение играет важную роль для увеличения объема данных, необходимого для повышения точности алгоритмов машинного обучения.

В целом, результирующая карта и реестр ЭГГ могут применяться и уже применяются в популяционно-генетических, медико-генетических, генетико-генеалогических и фармакогенетических исследованиях.

Литература/References

1. Balanovskaya EV, Zhabagin MK, Agdzhoyan AT, et al. Population biobanks: Organizational models and prospects of application in gene geography and personalized medicine. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(12):1371-87. (In Russ.) Балановская Е.В., Жабегин М.К., Агджоян А.Т. и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. *Генетика*. 2016;52(12):1371-87. doi:10.7868/S001667581612002X.
2. Jing L, Haiyi L, Xiong Y, et al. Genetic architectures of ADME genes in five Eurasian admixed populations and implications for drug safety and efficacy. *J Med Genet*. 2014;51(9):614-22. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102530.
3. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, et al. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics*. 2019;20(11):847-65. doi: 10.2217/pgs-2019-0013.
4. Triska P, Chekanov N, Stepanov V, et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. *BMC Genet*. 2017;18(Suppl 1):110. doi:10.1186/s12863-017-0578-3.
5. Jeong C, Balanovsky O, Lukianova E, et al. The genetic history of admixture across inner Eurasia. *Nat Ecol Evol*. 2019;3:966-76. doi:10.1038/s41559-019-0878-2.
6. Balanovsky OP, Gorin IO, Zapisetskaya YS, et al. Interaction of the gene pools of the Russian and Finnish-speaking population of the Tver region: analysis of 4 million SNP markers. *Vestnik RSMU*. 2020;(6). (In Russ.) Балановский О.П., Горин И.О., Записецкая Ю.С. и др. Взаимодействие генофондов русского и финноязычного населения Тверской области: анализ 4 млн SNP-маркеров. *Вестник РГМУ*. 2020;(6). doi:10.24075/vrgmu.2020.072.
7. Alhusain L, Hafez AM. Nonparametric approaches for population structure analysis. *Hum Genomics*. 2018;12(1):25. doi:10.1186/s40246-018-0156-4.
8. Liu N, Zhao H. A non-parametric approach to population structure inference using multilocus genotypes. *Hum Genomics*. 2006;2(6):353-64. doi:10.1186/1479-7364-2-6-353.
9. Patterson N, Price AL, Reich D. Population Structure and Eigenanalysis. *PLoS Genet*. 2006;2(12):e190. doi:10.1371/journal.pgen.0020190.
10. Hartigan JA, Wong MA. Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm. *J R Stat Soc*. 1979;28:100-8. doi:10.2307/2346830.
11. Lee C, Abdool A, Huang C. PCA-based population structure inference with generic clustering algorithms. *BMC Bioinformatics*. 2009;10 Suppl 1(Suppl 1):S73. doi:10.1186/1471-2105-10-S1-S73.
12. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8.
13. Manichaikul A, Mychaleckyj JC, Rich SS, et al. Robust relationship inference in genome-wide association studies. *Bioinformatics*. 2010;26:2867-73. doi:10.1093/bioinformatics/btq559.
14. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res*. 2011;12:2825-30. https://www.researchgate.net/publication/51969319_Scikit-learn_Machine_Learning_in_Python.
15. Koshel SM. Geoinformation technologies in genogeography. *Modern geographic cartography*. 2012;158-66. (In Russ.) Кошель С.М. Геоинформационные технологии в геногеографии. *Современная географическая картография*. 2012;158-166. https://www.researchgate.net/publication/294848419_Geoinformacionnye_tehnologii_v_genogeografii.

Благодарности: благодарим всех доноров образцов. Коллекция образцов ДНК предоставлена АНО “Биобанк Северной Евразии”.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова и для Института общей генетики РАН им. Н.И. Вавилова.

Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований

Скирко О. П.¹, Мешков А. Н.¹, Ефимова И. А.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Киселёва А. В.¹, Покровская М. С.¹, Курилова О. В.¹, Сотникова Е. А.¹, Климушина М. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Цель. Изучить влияние срока хранения замороженных образцов цельной крови в биобанке на количество выделяемой из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Материал и методы. В исследование включили образцы цельной крови в пробирках с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота в концентрации 1,8 мг/мл) от участников эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) и когортных исследований, проводимых в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Образцы хранили в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в морозильных камерах при температуре от -22° С до -32° С. Срок хранения от взятия крови до выделения ДНК варьировался от нескольких недель до 11 лет. ДНК экстрагировали с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (250) и 96 Blood Kit (Qiagen, Германия). Статистический анализ проводили при помощи среды анализа данных R 3.6.1. Для анализа ассоциации времени хранения крови с логарифмом концентрации ДНК использовали модель линейной регрессии.

Результаты. В анализ вошли данные по концентрации ДНК 5405 образцов. Многофакторная регрессия показала, что срок хранения крови значимо ассоциирован с падением концентрации на 3,92% (3,16-4,68) за каждый год хранения ($p < 0,0001$). Для 509 проб концентрация ДНК измерялась дважды, сразу после выделения и через 4,5 года хранения ДНК при температуре -32° С. За время хра-

нения концентрация ДНК в пробах увеличилась в среднем на 2% ($p = 0,046$).

Заключение. Длительное хранение образцов цельной крови при температуре от -22° С до -32° С сопровождается снижением выхода ДНК при ее выделении. Длительное хранение выделенной ДНК при температуре -32° С не сопровождается снижением ее концентрации.

Ключевые слова: биобанкирование образцов цельной крови, экстракция ДНК, длительное хранение ДНК, концентрация ДНК, биобанк, генетические исследования.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/11-2020

Получена рецензия 10/11-2020

Принята к публикации 26/11-2020



Для цитирования: Скирко О. П., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Куценко В. А., Киселёва А. В., Покровская М. С., Курилова О. В., Сотникова Е. А., Климушина М. В., Драпкина О. М. Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2726. doi:10.15829/1728-8800-2020-2726

Shelf life of whole blood samples in a biobank and the yield of deoxyribonucleic acid during genetic testing

Skirko O. P.¹, Meshkov A. N.¹, Efimova I. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kiseleva A. V.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Kurilova O. V.¹, Sotnikova E. A.¹, Klimushina M. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To study the effect of the shelf life of frozen whole blood samples in a biobank on the amount of released deoxyribonucleic acid (DNA).

Material and methods. The study included whole blood samples placed in tubes with the anticoagulant EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid at a concentration of 1,8 mg/ml) from participants in the epidemiological study ESSE-RF-1 and ESSE-RF-2 and cohort studies conducted at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. The samples were stored in the

biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine at temperature from -22° C to -32° C. The shelf life from blood collection to DNA extraction ranged from several weeks to 11 years. DNA was extracted using QIAamp DNA Blood Mini Kit (250) and 96 Blood Kit (Qiagen, Germany). Statistical analysis was performed using the R 3.6.1 software. To analyze the association of blood storage time with the logarithm of DNA concentration, a linear regression was used.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ops_70@mail.ru

Тел.: +7 (965) 388-69-35

[Скирко О. П. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3755-0279; Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ефимова И. А. — лаборант-исследователь лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Курилова О. В. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3082-5161, Сотникова Е. А. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Климушина М. В. — с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Results. The analysis included data on the DNA concentration of 5405 samples. Multivariate regression showed that the blood shelf life was significantly associated with a decrease in concentration by 3,92% (3,16-4,68) for each year of storage ($p < 0,0001$). For 509 samples, the DNA concentration was measured twice, immediately after isolation and after 4,5 years of DNA storage at -32°C . During storage, the concentration of DNA increased by an average of 2% ($p=0,046$).

Conclusion. Long-term storage of whole blood samples at temperature from -22°C to -32°C is associated with a decrease in the DNA yield. Long-term storage of the isolated DNA at a temperature of -32°C is not associated with a decrease in its concentration.

Key words: biobanking of whole blood samples, DNA extraction, long-term storage of DNA, DNA concentration, biobank, genetic research.

Relationships and Activities: none.

Skirko O. P. * ORCID: 0000-0003-3755-0279, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415,

Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Kurilova O. V. ORCID: 0000-0003-3082-5161, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ops_70@mail.ru

Received: 03/11-2020

Revision Received: 10/11-2020

Accepted: 26/11-2020

For citation: Skirko O. P., Meshkov A. N., Efimova I. A., Kutsenko V. A., Kiseleva A. V., Pokrovskaya M. S., Kurilova O. V., Sotnikova E. A., Klimushina M. V., Drapkina O. M. Shelf life of whole blood samples in a biobank and the yield of deoxyribonucleic acid during genetic testing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2726. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2726

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины", ЭДТА — этилендиаминтетрауксовая кислота, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, DBS — Dried Blood Spots (метод "сухой капли крови").

Введение

Современные исследования в области генетики комплексных заболеваний проводятся на больших выборках пациентов в десятки и даже сотни тысяч человек. При этом непосредственно генетические исследования зачастую проводятся через несколько лет после взятия биообразцов [1-4]. Эти исследования требуют анализа большого количества образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) высокого качества [5]. Геномную ДНК можно выделить практически из всех биологических жидкостей и тканей организма. При этом цельная кровь является относительно легким и распространенным объектом получения большого количества ДНК высокого качества для проведения молекулярно-генетических исследований. Однако для различных генетических технологий необходимо разное количество ДНК (10-500 нг). Например, для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и секвенирования на основе технологии AmpliSeq достаточно 10 нг ДНК [6]. Для экзомного или геномного секвенирования на секвенаторах Illumina требуется до 100 нг ДНК [7], целый ряд других генетических технологий, таких как гено-типирование на микрочипах и 12K Flex OpenArray требует от 100 до 500 нг [8]. Длительное хранение цельной крови влияет на ее вязкость и гомогенность, что в свою очередь может влиять на количество выделяемой из нее ДНК, однако ранее полученные результаты противоречивы, и основаны на сравнительно небольших выборках [9-11]. В ряде работ было показано, что длительное хранение крови влияет на выход выделенной ДНК, но практически не влияет на ее функциональность [10-11].

В то же время, в крупном исследовании с использованием >2 тыс. образцов цельной крови, хранившейся при температуре -30°C до 19 лет исследователями не было обнаружено никакой корреляции между длительностью хранения и общим выходом ДНК [12].

Целью работы было изучение влияния длительных (до 11 лет) сроков хранения образцов цельной крови при температуре от -22°C до -32°C на количество выделяемой из нее ДНК на выборке из >5400 образцов крови.

Материал и методы

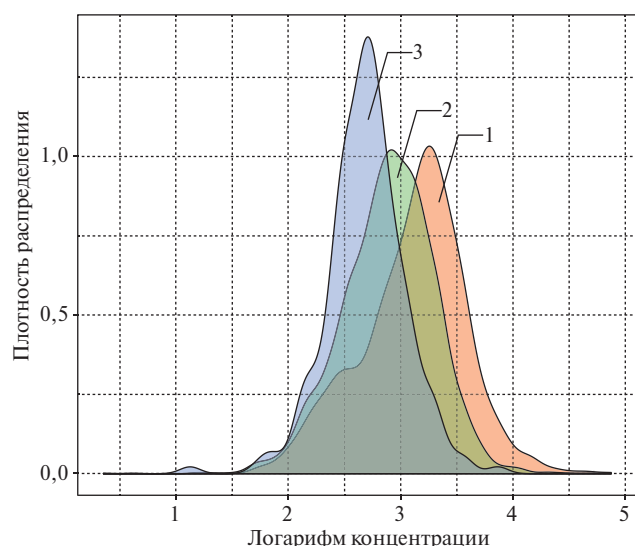
В исследование были отобраны образцы цельной крови, полученные от участников эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) и пациентов когортных исследований, проводимых в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [3, 13, 14]. До включения в исследование все пациенты дали информированное согласие на биобанкирование образцов крови и проведение генетических исследований. Все протоколы исследований были одобрены Независимым Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Образцы цельной крови собирали с 2008 по 2020гг в пробирки с этилендиаминтетрауксовой кислотой (ЭДТА) (1,8 мг/мл). При заборе крови вне ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России замороженные пробирки на -20°C с цельной кровью транспортировали в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в специальных контейнерах с сухим льдом. Затем образцы хранили в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в морозильных камерах при температуре от -22°C до -32°C , оснащенных системой температурного мониторинга. Срок хранения от взятия крови до выделения ДНК варьировался

Таблица 1

Изменение концентрации ДНК при хранении

	0-2 года	3-8 лет	9-11 лет	p
Концентрация ДНК (нг/мкл) MED [Q25; Q75]	23,95 [16,96; 30,15]	18,40 [13,90; 23,77]	14,79 [12,18; 17,96]	p<0,0001
Концентрация ДНК (нг/мкл) $M_{\log} \pm SD_{\log}$	3,11 \pm 0,47	2,89 \pm 0,41	2,69 \pm 0,35	p<0,0001

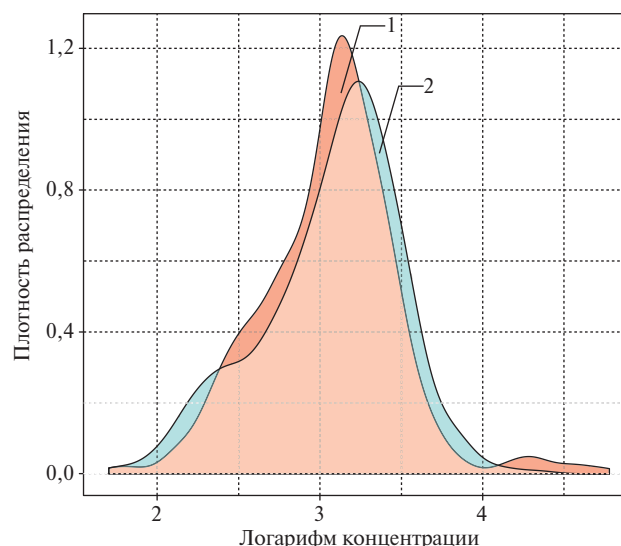
Примечание: MED — медиана; Q25, Q75 — нижний и верхний квартили; M_{\log} — среднее значение логарифмированной величины; SD_{\log} — стандартное отклонение логарифмированной величины.



Срок хранения крови в годах

- 1 0-2
- 2 3-8
- 3 9-11

Рис. 1 Распределение концентрации ДНК в зависимости от срока хранения крови.



Срок хранения ДНК в годах

- 1 0
- 2 4,5

Рис. 2 Распределение концентрации ДНК в зависимости от срока хранения ДНК.

от нескольких недель до 11 лет. Процедуру размораживания цельной крови для экстракции ДНК проводили при +4° С. Геномную ДНК выделили из 5405 образцов цельной крови. Экстракцию проводили с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (250) и 96 Blood Kit (Qiagen, Германия). Процедуру выделения проводили согласно протоколу производителя набора для экстракции ДНК [15]. Размороженную при +4° С и гомогенизированную на шейкере цельную кровь объемом 200 мкл лизировали при +56° С с добавлением 20 мкл протеиназы К (20 мг/мл) в 200 мкл буфера AL в течение 10 мин, в варианте набора QIAamp DNA 96 Blood Kit (Qiagen, Германия) плашки инкубировали до 10 мин при +70° С. Далее лизис-микс троекратно очищали в промывочных растворах (в этаноле, в AW1 и в AW2) с помощью центрифугирования на фильтрующих колонках QIAamp Mini Spin Columns. Затем элюировали ДНК буфером AE при +60° С в течение 2 мин, в варианте набора QIAamp DNA 96 Blood Kit (Qiagen, Германия) плашки с колонками инкубировали до 5 мин при +60° С. Пробирки и плашки с выделенной ДНК хранили при -32° С. Для длительного хранения ДНК использовали пробирки DNA LoBind (Eppendorf, Германия).

Количество ДНК оценивали методом спектрофотометрии с помощью спектрофотометров NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США) и NanoPhotometr Pearl (Implen, Германия). Концентрацию ДНК (в 1 мкл буфе-

ра AE) измеряли непосредственно после экстракции. Для ряда проб концентрацию ДНК измеряли дважды: после выделения и через 4,5 года хранения ДНК при температуре -32° С. Оценку функциональности геномной ДНК проводили с помощью методик таргетного и экзомного секвенирования нового поколения на приборах Nextseq 550 (Illumina, США) и Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США), а также генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборах 7500 Fast RT PCRsystem (Thermo Fisher Scientific, США) и QuantStudio 12K Flex (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводили при помощи среды анализа данных R 3.6.1. Для сравнения логарифма концентрации двух связанных выборок использовали парный t-тест Стьюдента; для несвязанных выборок использовали непарный t-тест Стьюдента. Для анализа ассоциации времени хранения крови с логарифмом концентрации ДНК использовали модель линейной регрессии с поправками на модель спектрофотометра Implen/NanoDrop и на метод выделения — плащечный/пробирочный. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В анализ вошли данные по концентрации ДНК, выделенной из 5405 образцов. Все образ-

цы были разделены на три группы в зависимости от срока хранения: 0-2 года ($n=1376$), 3-8 лет ($n=3823$), 9-11 лет ($n=206$). Значения концентрации выделенной ДНК в каждой группе приведены в таблице 1 и на рисунке 1. Группы достоверно различались по концентрации ДНК, выделенной из крови. Максимальная концентрация была в группе хранения от 0 до 2 лет, минимальная концентрация в группе хранения от 9 до 11 лет. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа показали, что время хранения крови значимо ассоциировано с падением концентрации ($p<0,0001$). В однофакторной модели концентрация падает на 4,91% (4,38-5,44) за каждый год. В многофакторной модели концентрация падает на 3,92% (3,16-4,68) за каждый год. При этом все выделенные пробы ДНК успешно прошли тест на функциональность при выполнении различных генетических исследований.

Для 509 проб измерение количества ДНК проводилось дважды: первое измерение ~ январь 2015г, второе — июль 2020г, т.е. срок между повторными измерениями составил 4,5 года. За время хранения концентрация ДНК в пробах не снизилась. Напротив, средняя концентрация 2020г оказалась на 2% выше, чем концентрация 2015г ($p=0,046$) (рисунок 2), что находится в рамках погрешности измерений.

Обсуждение

Метод длительного хранения цельной крови для последующих генетических исследований (в отличие от клеток, биоптатов и других биобразцов) прост в реализации. Достаточно стабилизировать кровь в 4-миллилитровых пробирках с ЭДТА (1,8 мг/мл) и поместить в морозильную камеру на -22°C — -32°C в тех же пробирках, в которые проводился ее забор от пациентов. Система температурного мониторинга позволяет надежно хранить кровь в оптимальных заданных условиях. Недостатком хранения цельной крови для генетических исследований является значительный объем, занимаемый десятками тысяч пробирок на 4 мл и более. К недостаткам длительного хранения цельной крови следует отнести и снижение количества выделяемой из нее ДНК. В представленной работе показано достоверное снижение выхода ДНК на 3,92% ежегодно, что при хранении >12 лет может привести к снижению выхода ДНК на 50%.

Альтернативой хранению цельной крови может быть выделение ДНК сразу после взятия крови и дальнейшее длительное хранение ДНК при температуре -70°C , что является золотым стандартом для длительного хранения ДНК в промышленности [16]. Однако и такой подход не лишен недостатков: во-первых, для разных методов генетической диагностики могут требоваться разные технологии вы-

деления ДНК; во-вторых, хранение при -70°C требует наличия другого типа более дорогостоящего морозильного оборудования и специальных пробирок с низкой адсорбцией ДНК для хранения.

Имеются данные об эффективном хранении выделенной ДНК при температуре -20°C [5]. В настоящем исследовании 4,5-летнее наблюдение также не выявило достоверного снижения концентрации ДНК при повторном измерении после хранения на -32°C . Еще одним способом является хранение лейкоцитарного слоя (buffy coat) при -80°C , полученного из образцов цельной крови, и дальнейшее выделение ДНК при необходимости. К недостаткам этого подхода можно отнести сложность автоматического процессинга лейкоцитарного слоя из образцов крови и меньший выход ДНК при длительном хранении по сравнению с образцами цельной крови, что может быть связано с положительным влиянием плазмы на консервацию ДНК [17].

Следует упомянуть также форматы хранения крови и ДНК при комнатной температуре, что существенно удешевляет и упрощает процесс хранения: это хранение образцов крови методом “сухой капли крови” — DBS (Dried Blood Spots) [18]. Для примера, Датский Биобанк неонатального скрининга (DNSB) охватывает >99% всех рождений в Дании с 1982г, и содержит ~1,8 млн образцов DBS [19]. Выделенная ДНК из DBS может использоваться для секвенирования нового поколения [20]. По сравнению с хранением замороженных образцов крови ценность метода DBS заключается в упрощенной логистике для удаленного отбора проб, упрощенной транспортировке и хранении при комнатной температуре. К недостаткам этого метода можно отнести подверженность к загрязнению и контаминации, а также малый выход ДНК, что может быть критичным при проведении исследований. Медперсонал также подвержен риску воздействия потенциально инфекционных агентов до тех пор, пока кровь не будет высушена и помещена в безопасную упаковку [21].

Описаны методы хранения ДНК в сухом состоянии: на коммерческих пластинах Biomatrix DNASTable, в 96-луночных планшетах с добавлением стабилизаторов ДНК (трегалозы или поливинилового спирта) [22], и в герметичных миникапсулах DNAShell из нержавеющей стали [23]. Все вышеописанные методы позволяют сохранять нуклеиновые кислоты при температуре окружающей среды в течение длительного времени, а качество подходит для последующих молекулярно-генетических тестов. Но при длительном хранении сухой ДНК необходимо защищать образцы от воздействия влажности [19, 23].

Таким образом, единственно лучшего подхода для длительного хранения ДНК-содержащих биоматериалов не существует. В зависимости от целей

и дизайна исследований, планируемых в будущем, следует выбирать оптимальные подходы и условия хранения.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что длительный срок хранения образцов цельной крови с ЭДТА при температуре от -22°C до -32°C досто-

верно снижает выход выделяемой из нее ДНК, напротив длительное хранение выделенной ДНК при температуре -32°C достоверно не приводит к снижению ее концентрации.

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

Литература/References

- Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *International J Epidemiol*. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
- Gudbjartsson D, Helgason H, Gudjonsson S, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet*. 2015;47:435-44. doi:10.1038/ng.3247.
- Kiseleva AV, Klimushina MV, Sotnikova EA, et al. A Data-Driven Approach to Carrier Screening for Common Recessive Diseases. *J Pers Med*. 2020;10(3):140. doi:10.3390/jpm10030140.
- Welsh S, Peakman T, Sheard S, et al. Comparison of DNA quantification methodology used in the DNA extraction protocol for the UK Biobank cohort. *BMC Genomics*. 2017;18(1):26. doi:10.1186/s12864-016-3391-x.
- Kim Y-T, Choi E-H, Son B-K, et al. Effects of Storage Buffer and Temperature on the Integrity of Human DNA. *Korean J Clin Lab Sci*. 2011;44(1):24-30. ISSN: 1738-3544.
- Ion AmpliSeq™ Library Preparation on the Ion Chef System. [Electronic resource]. http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/MAN0013432_Ion_AmpliSeq_Library_Prep_on_Ion_Chef_UG.pdf (data accessed 21.10.2020).
- Illumina TruSeq DNA Exome. [Electronic resource]. <https://www.illumina.com/products/by-type/sequencing-kits/library-prep-kits/truseq-exome.html> (data accessed 21.10.2020).
- Broccanello C, Gerace L, Stevanato P. QuantStudio™ 12K Flex OpenArray System as a Tool for High-Throughput Genotyping and Gene Expression Analysis. *Methods Mol Biol*. 2020;2065:199-208. doi:10.1007/978-1-4939-9833-3_15.
- Polakova H, Kadasi L, Zelinkova M. The yield and quality of DNA extracted from blood samples stored under various conditions. *Bratisl Lek Listy*. 1989;90(11):844-7. (In Slovak.)
- Bulla A, Witt B, Ammerlaan W, et al. Blood DNA Yield but Not Integrity or Methylation Impacted After Long-Term Storage. *Biopreserv Biobank*. 2016;14(1):29-38. doi:10.1089/bio.2015.0045.
- Schröder C, Steimer W. gDNA extraction yield and methylation status of blood samples are affected by long-term storage conditions. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192414. doi:10.1371/journal.pone.0192414.
- Chen WC, Kerr R, May A, et al. The Integrity and Yield of Genomic DNA Isolated from Whole Blood Following Long-Term Storage at -30°C . *Biopreserv Biobank*. 2018;16(2):106-13. doi:10.1089/bio.2017.0050.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в российской федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- 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., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook — Qiagen [Electronic resource]. <https://www.qiagen.com/us/resources/resourcedetail?id=62a200d6-faf4-469b-b50f-2b59cf738962&lang=en>. (data accessed 21.10.2020).
- Wang Y, Keith M, Leyme A, et al. Monitoring long-term DNA storage via absolute copy number quantification by ddPCR. *Analytical Biochemistry*. 2019;583:113363. doi:10.1016/j.ab.2019.113363.
- Gallego PF, Ortega-Pinazo J, Martinez B, et al. On the Use of Buffy or Whole Blood for Obtaining DNA of High Quality and Functionality: What Is the Best Option? *Biopreserv Biobank*. 2019;17(6):577-82. doi:10.1089/bio.2019.0024.
- Mark DL. Dried Blood Spots for Global Health Diagnostics and Surveillance: Opportunities and Challenges. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):256-65. doi:10.4269/ajtmh.17-0889.
- Hollegaard MV, Grove J, Thorsen P, et al. High-throughput genotyping on archived dried blood spot samples. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2009;13(2):173-9. doi:10.1089/gtmb.2008.0073.
- Hendrix MM, Cuthbert CD, Cordovado SK. Assessing the Performance of Dried-Blood-Spot DNA Extraction Methods in Next Generation Sequencing. *International Journal of Neonatal Screening*. 2020;6(2):36. doi:10.3390/ijns6020036.
- McClendon-Weary B, Putnick DL, Robinson S, et al. Little to Give, Much to Gain-What Can You Do With a Dried Blood Spot? *Current Environmental Health Reports*. 2020;7:211-21. doi:10.1007/s40572-020-00289-y.
- Ivanova NV, Kuzmina ML. Protocols for dry DNA storage and shipment at room temperature. *Molecular Ecology Resources*. 2013;13:890-8. doi:10.1111/1755-0998.12134.
- Liu X, Li Q, Wang X, et al. Evaluation of DNA/RNAs for room temperature nucleic acids storage. *Biopreservation and biobanking*. 2015;13(1):49-55. doi:10.1089/bio.2014.0060.

Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России

Самохина И. В., Сагакянц А. Б.

ФГБУ “Научно-исследовательский медицинский центр онкологии” Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Представить основные результаты и характер изменения работы биобанка ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В работе представлен анализ динамики поступления свежесзамороженных биообразцов прооперированных пациентов за 3 квартала 2019 и 2020гг, а также рассмотрены возможные пути реализации научно-исследовательских проектов по сбору и депонированию материалов для биобанка в условиях пандемии COVID-19. В соответствии с реализуемыми научно-исследовательскими проектами в работу были включены лица старше 18 лет с первичным характером новообразований органов желудочно-кишечного тракта, при госпитализации давшие информированное согласие о передаче биологического материала в биобанк. Одним из условий включения стало наличие отрицательного результата мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, полученного методом полимеразной цепной реакции. Подсчет данных, сравнительный анализ результатов осуществляли с применением пакета программ Microsoft Office Excel.

Результаты. При подсчете процентного соотношения депонированного материала за 2 года, выяснилось, что в 2019г за первый квартал поступило 34% биопрепаратов от общего количества за год, в 2020г — 50%. За второй квартал 2019г — 35%. Особенностью второго квартала 2020г стало изменение в графике работы учреждений в связи с пандемией COVID-19, что послужило причиной снижения количества криообразцов на 56% в сравнении с тем же периодом за 2019г. Рекордно низкий показатель соответствует 14% от общего количества собранного материала за 3 квартала 2020г. В третьем квартале 2020г поток поступившего материала был восстановлен и составил — 65 пациентов, что соответствует 36% от общего объема собираемого материала в настоящем году и на 23% больше, чем в 2019г.

Заключение. За счет сложившейся ситуации, связанной с пандемией COVID-19 и острой эпидемиологической обстановкой в стране, критическое снижение количества депонированного материала во втором квартале 2020г определило необходимость адаптации существующих правил ведения отечественного биобанкирования и биобанка “НМИЦ онкологии” в частности. Возможные пути адаптации организации и проведения научно-исследовательских проектов в сложившихся условиях могут заключаться в создании совместных тематических проектов между группами ученых различных организаций с обязательным учетом требований информационной и биологической безопасности. Данная проблема и пути её решения широко обсуждались на международных и отечественных площадках, в т.ч. на 4-ом научном заседании Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), посвященном вопросам организации биобанкирования в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: биобанкинг, биорепопозиторий, онкология, опухоль, биоматериал, пандемия COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/11-2020

Получена рецензия 03/12-2020

Принята к публикации 10/12-2020



Для цитирования: Самохина И. В., Сагакянц А. Б. Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2741. doi:10.15829/1728-8800-2020-2741

Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology

Samokhina I. V., Sagakyants A. B.

Research Medical Center of Oncology. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To present the main results and changes in the work of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology during the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The paper presents a dynamic analysis of the delivery of fresh frozen biological samples from operated patients for three quarters of 2019 and 2020, as well as considers possible ways to implement research projects to collect and deposit materials for the biobank within the COVID-19 pandemic. The work included persons over 18 years old, with primary gastrointestinal cancers, who, upon hospitalization, gave informed consent to transfer biological material to

the biobank. One of the inclusion criteria was the presence of a negative nasopharyngeal swabs tested for SARS-CoV-2 by the polymerase chain reaction. Data calculation and comparative analysis of the results was carried out using the Microsoft Office Excel software package.

Results. It was revealed that in the first quarter of 2019, 34% of biological samples were received from the total amount for the year, while in 2020 — 50%; in the second quarter of 2019 — 35%. The second quarter of 2020 was characterized by change in the schedule of work of institutions due to the COVID-19 pandemic, which led to a 56% decrease in the number of samples compared to the same period

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: isam16@mail.ru

Тел.: +7 (909) 436-17-00

[Самохина И. В. — м.н.с., лаборатории иммунофенотипирования ФГБУ “Научно-исследовательский медицинский центр онкологии” Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8516-5415, Сагакянц А. Б. — к.б.н., руководитель лаборатории иммунофенотипирования ФГБУ “Научно-исследовательский медицинский центр онкологии” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0874-5261].

in 2019 and amounted to 14% of material collected for the three quarters of 2020. In the third quarter of 2020, the flow was restored and amounted to 65 patients, which corresponds to 36% of material collected in this year and is more than in 2019 by 23%.

Conclusion. a critical decrease in the deposited material in the second quarter of 2020 indicated the need to adapt the current biobanking rules in Russia in general and the studied biobank in particular. Possible adaptation ways may consist in the creation of joint projects between groups of scientists from different organizations, taking into account the requirements of information and biological safety. This problem and ways to solve it were widely discussed at international and Russian platforms, including the 4th meeting of the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists, dedicated to the organization of biobanking during the COVID-19 pandemic.

Key words: biobanking, biorepository, oncology, tumor, biomaterial, COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract.

Acknowledgments. The authors are grateful for active assistance in the Biobank operation during the COVID-19 pandemic to the staff of

departments of abdominal oncology № 1 and № 2, PAO and engineers of the medical equipment operation department of the National Medical Research Center of Oncology.

Relationships and Activities: none.

Samokhina I. V.* ORCID: 0000-0002-8516-5415, Sagakyants A. B. ORCID: 0000-0003-0874-5261.

*Corresponding author: isam16@mail.ru

Received: 17/11-2020

Revision Received: 03/12-2020

Accepted: 10/12-2020

For citation: Samokhina I. V., Sagakyants A. B. Work within the COVID-19 pandemic — the experience of the biobank of the National Medical Research Center of Oncology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2741. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2741

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, ПАО — патологоанатомическое отделение, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СОП — стандартная операционная процедура, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, LN₂ — жидкий азот.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) была впервые зарегистрирована в конце 2019г в городе Ухань, Китай и с тех пор активно распространяется по всему миру. Вспышку тяжелого заболевания — острого респираторного синдрома, вызванную коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) в феврале 2020г, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила как “COVID-19” [1]. Поскольку скорость распространения инфекции по всему миру приобрела угрожающий характер, в скором времени было объявлено о начале “Пандемии COVID-19”. Изначально знания о SARS-CoV-2 основывались на обсервационных клинических исследованиях и росли быстрыми темпами [2-4]. В настоящее время правительства многих стран, крупные фармацевтические компании и научные центры вкладывают средства в разработку вакцины и лечение больных COVID-19, что способствует росту количества клинических испытаний во всем мире. Опираясь на сведения с сайта (<https://www.covid-trials.org/>), отслеживающего метаданные таких исследований в режиме реального времени, можно видеть, что более чем из 2,5 тыс. зарегистрированных испытаний большая часть проводится в США, Китае и Иране. Россия в этом направлении опережает Японию, Швецию и Швейцарию, что указывает на заинтересованность российского правительства в инвестировании средств для решения проблем глобального здравоохранения, связанных с COVID-19.

К сожалению, высокая численность клинических исследований не дает достаточного понимания влияния генетических и фенотипических особенностей индивида на тяжесть течения

коронавирусной инфекции и на риск летального исхода. В силу гетерогенности данных возникает сложность в комплексной оценке зависимости этих характеристик от возраста, образа жизни, сопутствующих заболеваний, применяемой терапии, экологических факторов и т.д. Для выявления взаимосвязи между перечисленными факторами необходимо проведение масштабных исследований, для которых требуется достаточный объем качественного биоресурса с последующей глубокой обработкой метаданных. Поэтому именно биобанки, являясь частью IT-биотехнологий, с одной стороны, и хранилищем материала — с другой, при помощи инструментов BigData, искусственного интеллекта и системного подхода к анализу результатов, позволяют ученым определять значимость выявленных закономерностей проведенного исследования. Такой методологический подход способствует более глубокому пониманию потенциальных различий между группами обследованных людей, что, в свою очередь, развивает направление персонализированной медицины и в целом оптимизирует систему здравоохранения.

Проблему биобезопасности и организационных особенностей работы биобанков в условиях COVID-19 изучают крупнейшие зарубежные репозитории, а именно UK Biobank (Великобритания), Kadoorie Biobank и Taizhou Biobank (Китай), National Cancer Tissue Biobank (Индия), Biobank “All the us” и Million Veteran Program (США), FinnGen Biobank (Финляндия) и Lifelines Biobank (Нидерланды). Чаще всего основным материалом для коллекции служат препараты крови, нозофарингеальные мазки, образцы мочи, кала и волос [5]. Рост количества исследований с участием биобанков стал неотъем-

Таблица 1

Количество материала, поступившего в биобанк
ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России за 3 квартала 2019 и 2020гг

Диагноз	2019			Итог 2019	2020			Итог 2020
	Кв-л 1	Кв-л 2	Кв-л 3		Кв-л 1	Кв-л 2	Кв-л 3	
Рак верхнеампулярного отдела прямой кишки					1	1		2
Рак восходящего отдела ободочной кишки	5	5	2	12	5	1	7	13
Рак головки поджелудочной железы			1	1	3	1		4
Рак двенадцатиперстной кишки					1		1	2
Рак желудка	22	13	10	45	16	4	9	29
Рак нисходящего отдела ободочной кишки		2	1	3	1		3	4
Рак ободочной кишки		3	2	5	3	2		5
Рак печеночного изгиба ободочной кишки		2	1	3	4		3	7
Рак пищевода					2			2
Рак подвздошной кишки							1	1
Рак поперечной ободочной кишки	1	2	2	5	5	2	3	10
Рак прямой кишки	3	3	7	13	10	1	15	26
Рак ректосигмоидного соединения	5	8	4	17	10	3	1	14
Рак селезеночного изгиба ободочной кишки	4	1	7	12	4	2	1	7
Рак сигмовидной кишки	12	11	7	30	22	7	15	44
Рак сигмовидной кишки и нейроэндокринная опухоль желудка							1	1
Рак слепой кишки	2	6	6	14	3	1	2	6
Рак среднеампулярного отдела прямой кишки							1	1
Рак хвоста поджелудочной железы		1		1				
Первичный рак печени					1			1
Общий итог	54	57	50	161	90	25	64	179
Процент от общего числа за год	34%	35%	31%	47%	50%	14%	36%	53%

лемой частью научно-исследовательской системы глобального здравоохранения в борьбе с пандемией COVID-19 [6].

При поиске информации в сети Интернет о проведенных российских исследованиях по изучению COVID-19 с участием биобанков удалось найти только одну работу, выполненную в Сеченовском университете (член НАСБИО), где именно на базе биобанка был разработан необходимый регламент и собран биоматериал и клиническая информация для проведения исследования от 3480 пациентов. Однако биобанк только упоминается в аффилиации соавтора [7]. НАСБИО широко освещает проблемы ведения исследований COVID-19 на научных заседаниях и конференциях.

С 2018г в ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России (далее “НМИЦ онкологии”) ведется набор опухолевых и условно-здоровых образцов тканей с различной локализацией злокачественного процесса для создания уникальных паспортизированных коллекций с целью реализации научно-исследовательских проектов по изучению вопросов канцерогенеза. В связи с пандемией в 2020г появилась необходимость оптимизации работы биобанка в сфере организации, сбора, хранения и обработки данных пациентов, давших свое согласие на участие в научных проектах.

Цель настоящего исследования заключается в оценке характера изменений работы биобанка “НМИЦ онкологии” во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы

В исследование были включены лица старше 18 лет, проходившие лечение в “НМИЦ онкологии”. Для анализа были отобраны пациенты с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку материал этой нозологической единицы бесперебойно поступал на протяжении последних двух лет, включая экстремальные условия пандемии. Обязательными критериями включения в исследование послужили наличие информированного согласия от пациента о передаче своего биологического материала в биобанк и обработке персональных данных, первичный характер новообразования, достаточность материала для морфологического исследования и наличие пары опухолевой и условно-здоровой ткани. В 2020г в связи с пандемией COVID-19 также фиксировалось наличие отрицательного результата анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 сроком действия не >72 ч.

При соответствии пациента критериям отбора врач-хирург после экстракции органа и/или его части передавал препарат совместно с информированным согласием и направлением на прижизненное патологоанатомическое исследование в патологоанатомическое отделение (ПАО), которое находится на одной территории с операционным

блоком. Врач-патологоанатом, в случае достаточности опухолевой и условно-здоровой ткани, проводил вырезку фрагментов ткани размерами не $<0,5 \times 0,5 \times 0,5$ см и помещал их в специальные пробирки объемом 2 мл с завинчивающимися крышками без криосреды с нанесенными цифробуквенными лабораторными номерами, которые зашифрованы штрих- и QR-кодами. Заморозка материала осуществлялась в ПАО сразу после вырезки путем погружения пробирки в жидкий азот (LN_2) с температурой кипения $-196^\circ C$. Время с момента экстракции органа в операционном блоке до момента заморозки препарата в ПАО занимало не >20 мин. В конце рабочего дня образцы доставляли в криохранилище на долговременное хранение при температуре от -165 до $-196^\circ C$. Циклический диапазон температур определяется заданными техническими характеристиками оборудования и отображается на мониторе криотанка в режиме реального времени.

Регистрацию, учет и паспортизацию материала депersonализированных пациентов проводили с помощью специализированного программного обеспечения FreezerPro, а также таблицы MS Office Excel. Все биообразцы содержали следующую информацию: лабораторный номер пациента, лабораторный номер пробы, вид пробы (опухолевая/условно-здоровая), пол, возраст, дата рождения, место проживания (населенный пункт/регион); дата операции (дата заморозки); диагноз; гистологический анализ; сопутствующие заболевания.

Результаты

В 2019г за 3 квартала в биобанк “НМИЦ онкологии” поступил материал от 161 пациента с первичными опухолями ЖКТ. В 2020г за 3 квартала поступил материал от 179 пациентов (таблица 1), что на 12% больше, чем в 2019г. В условиях увеличения числа научно-исследовательских работ в новом году было спланировано расширение нозологического спектра и оптимизация сбора набираемых коллекций биологического материала.

В первом квартале 2019г в биобанк поступил материал от 54 пациентов, что соответствует 34% от общего количества собранного материала за 3 квартала. В первом квартале 2020г — 90 чел., что на 40% больше, чем в этот же период 2019г и соответствует 50% от количества материала, собранного за 3 квартала 2020г.

Во втором квартале 2019г количество пациентов, согласившихся принять участие в исследовании, составило 57 чел., что соответствует 37% от общего количества собранного материала за 3 квартала. Во втором квартале 2020г в связи с острой эпидемиологической обстановкой, введением ограничительных мер, связанных с объявлением ВОЗ о начале пандемии COVID-19, забор материала для биобанка сократился в 2 раза, или на 56% в сравнении со вторым кварталом 2019г. Всего за второй квартал 2020г поступил материал от 26 чел., что соответствует рекордно низкому показателю в 14% от общего количества материала, собранного за 3 квартала 2020г.

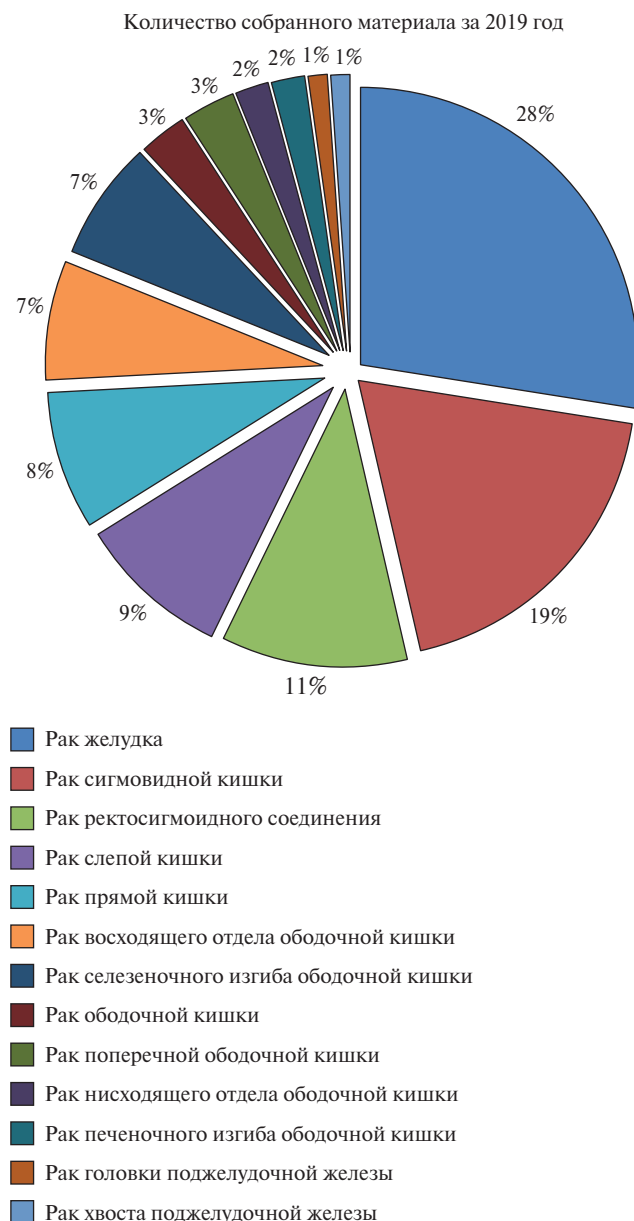


Рис. 1 Распределение собранного материала по нозологиям за 3 квартала 2019г (в процентах). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

В третьем квартале 2019г поступило 50 чел., что соответствует 31% от общего объема материала за год. В третьем квартале 2020г поток поступления материала восстановился и составил — 65 пациентов, что соответствует 36% от общего объема собираемого материала в текущем году и на 23% больше, чем в 2019г.

При учете нозологических единиц за 3 последних квартала 2019 и 2020гг было отмечено, что в 2019г преобладающее большинство пациентов поступило с онкологией желудка (рисунок 1), что соответствует 45 пациентам или 41%, затем рак сигмовидной кишки — 19% и ректосигмоидного соединения — 11%. Отмечены единичные поступления таких нозологий как: рак головки и хвоста

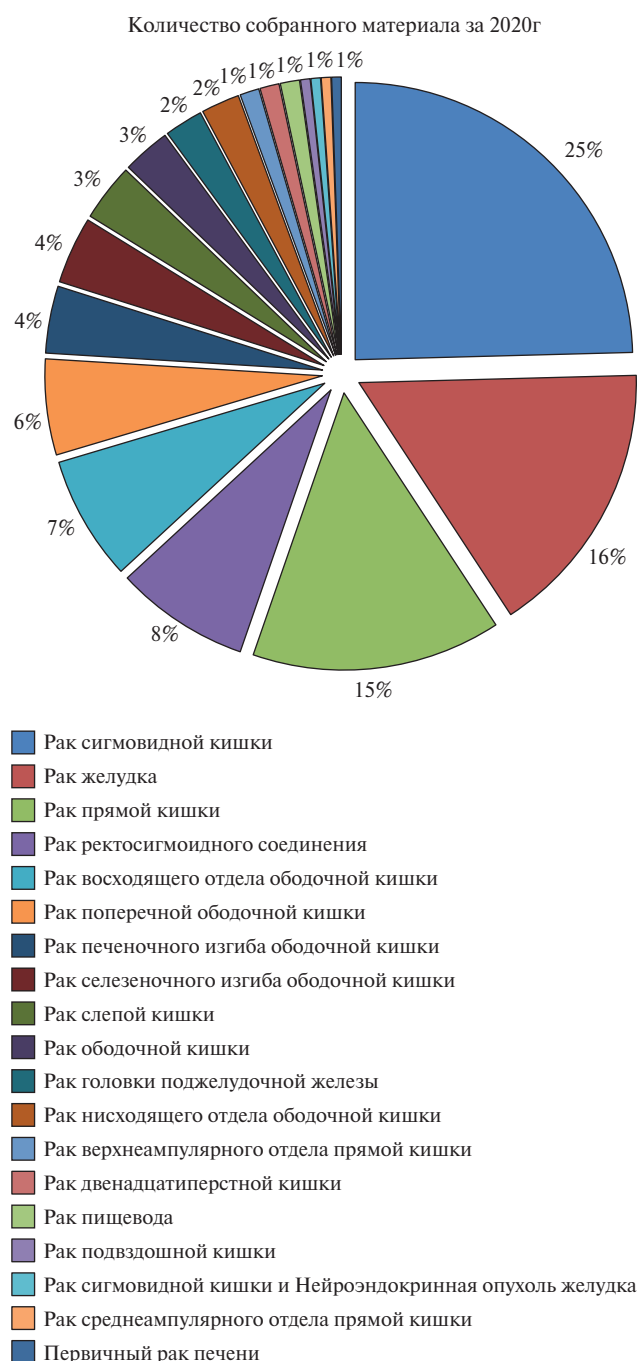


Рис. 2 Распределение собранного материала по нозологиям за 3 квартала 2020г (в процентах). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

поджелудочной железы — по 1% от общего количества поступившего материала за 3 квартала 2019г. В 2020г преобладающее большинство поступивших пациентов составили лица с онкологией сигмовидной кишки — 44 пациента или 24% от общего количества за 3 квартала текущего года, затем рак желудка — 16% и рак прямой кишки — 15% (рисунок 2). В текущем году отмечено большое количество единичных поступлений образцов ампулярного отдела толстой кишки, двенадцатиперстной и подвздошной кишки.

Обсуждение

Таким образом, был проведен сравнительный анализ динамики депонирования материала пациентов с опухолями ЖКТ за последние 2 года в биобанке “НМИЦ онкологии”. При анализе результатов было выявлено, что острая эпидемиологическая обстановка в стране прямым образом отразилась на количестве собранных образцов во втором квартале 2020г, которое стало рекордно низким показателем за последние 2 года. Пандемия COVID-19 заставила обратить внимание на некоторые нюансы работы биобанка с учетом новых реалий.

Сложная эпидемиологическая ситуация в регионе не обошла стороной “НМИЦ онкологии”; так, во время пандемии в некоторых клинических отделениях были введены ограничительные мероприятия, что повлекло за собой снижение объемов выполнения лечебно-диагностической и хирургической помощи и, как следствие, снижение поступления образцов в биобанк. В случае, если бы такое состояние продлилось на срок > квартала, возникла бы необходимость разработки подробного плана включения в работу биобанка дополнительных мер по реализации потенциала подразделения. Так, например, рассматривали способ внедрения в практику биобанкирования эндоскопического материала пациентов, с подозрением на колоректальный рак. Вследствие особенностей методической работы при использовании эндоскопических подходов высока вероятность получения недостаточного объема забираемого материала, что не могло бы полностью компенсировать увеличение общего числа накопленных образцов в условиях соответствующего потока пациентов.

Еще одним вариантом решения проблемы недостаточности пополнения коллекции могла бы стать передача отработанного научно-исследовательского материала лабораторий “НМИЦ онкологии” в криохранилище, а связанных с ним метаданных — в единую информационную систему биобанка с обязательным учетом требований информационной безопасности. В случае отсутствия материала целесообразно конвертировать данные образцов с их последующей обработкой для формирования виртуального биобанка. Данное решение в целом, способствовало бы оптимизации рабочего процесса научно-исследовательских лабораторий Центра без каких-либо дополнительных экономических расходов и послужило бы началом развития виртуального биобанкинга. Использование интеллектуальных методов анализа для обработки результатов исследований и их совершенствование в диагностике и лечении заболеваний, в т.ч. пациентов с COVID-19, создают реальную возможность развития этого направления в нашем регионе.

В условиях карантинных мероприятий, изменения графика работы Центра и обслуживающих фирм, высока вероятность сбоя непрерывной работы медицинской организации и отдельных её подразделений. Для создания коллекций биоматериала в биобанке используют методы криоконсервации образцов в LN₂ с последующим их долгосрочным хранением. Такой метод позволяет депонировать препараты высокого качества с неограниченным сроком хранения. С другой стороны, ввиду отсутствия собственной станции производства LN₂, репозиторий становится полностью зависим от поставок сырья из внешних источников. Во время пандемии остро встал вопрос о бесперебойной доставке хладагента, поскольку закрытие заводов по производству LN₂ могло повлечь за собой его нехватку и/или ограниченный доступ. Поэтому в превентивных целях каждая поставка азота проводилась в двойном объеме “на запас”. Проведенные профилактические меры были оправданы, поскольку одной из технических сложностей во время “нерабочей недели”, с которой столкнулись сотрудники биобанка, стала неисправность дистанционной системы мониторинга температуры в криохранилище, что могло повлечь за собой снижение уровня LN₂ до критических значений. Неисправность обнаружили на ранних этапах, а резервный запас азота стал амортизирующим обстоятельством. Благодаря отлаженной работе инженеров Центра проблему удалось решить, а оборудование передать в ремонт. С подобной ситуацией столкнулись в National Liver Disease Biobank, Индия [8] в котором пришлось в экстренных условиях применять действия по нейтрализации отказа оборудования.

Другими сложностями, оказывающими свое влияние на эффективность рабочего процесса в условиях пандемии COVID-19 стали: повышенная утомляемость сотрудников биорепоzitория, связанная с внедрением дополнительных мер соблюдения биологической безопасности при работе с материалом и документами; применение лицевых масок или респираторов на протяжении всего процесса биобанкирования; а также усиление мер личной антисептики спиртосодержащими растворами, дезинфекции предметов окружающей среды (транспортные термосы, инструментарий и т.д.), что в совокупности способствовало гипоксии, а также усилению психологического напряжения и дискомфорту сотрудников.

Применяемые меры безопасности и ограничения, связанные с пандемией COVID-19, повышают риски несвоевременного завершения реализуемых проектов и негативно отражаются на научно-исследовательской деятельности учреждений, поэтому организация и адаптация биобанков в нестабильных внешних условиях является

важной стратегической задачей, требующей своевременных решений. При анализе зарубежных источников был описан путь развития научно-исследовательских проектов с участием биобанков по типу консорциумов. Планирование совместных работ и развитие сетей биобанков позволило объединить усилия отдельных репозиторий и повысить эффективность научно-медицинских исследований. Например, в США крупная коммерческая компания по биомедицинским разработкам и услугам Biogen совместно с институтом Броуд (Broad Institute of MIT and Harvard) и Partners HealthCare создала консорциум по борьбе с COVID-19, который депонирует материал больных, выздоровевших и контактных пациентов для изучения инфекции. Европейский исследовательский консорциум BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium) организовал другую обширную исследовательскую инфраструктуру с клиниками, имеющими возможность работать с образцами COVID-19 в Европе. Сети биобанков обязательным образом должны строиться на принципах прозрачности, равного доступа, этики и уважения национальных законов, которые поддерживают национальную ответственность. Созданные консорциумы способствуют облегчению доступа к уникальным образцам для исследователей, минимизации рисков биобезопасности для всех вовлеченных сторон, а также гармонизации основных принципов сбора информации с дальнейшей ее обработкой и применением методов искусственного интеллекта.

Учитывая дистанционный характер работы во время пандемии, можно полагать, что особенно актуальным является создание научных и общемедицинских баз данных и информационных систем для организации научно-исследовательских процессов и их управления. С этим столкнулись все крупные биобанки, которые претендуют на создание внешних проектов национального и международного уровней. Подобная необходимость способствует популяризации идеи национальных виртуальных биобанков, таких как: EuroBioBank, Specimen Central, UCL (University College London) Virtual Biobank, CHRISTUS Virtual Biobank (CVB) и UK Biobank.

Несмотря на высокий спрос исследований с участием биобанков за рубежом, в отечественной литературе отсутствуют данные о создании узкоспециализированных COVID-19 биобанков в России. Вероятно, это связано со сложностью создания в короткие сроки сложной многокомпонентной структуры с высокими рисками по сбору, обработке и долгосрочному хранению больших объемов опасных для здоровья биопрепаратов человека в условиях экономических издержек.

В России использование направления биобанкирования как инструмента научно-исследовательского звена в борьбе с COVID-19 остается мало инвестируемой областью, но вопросы организации безопасного биобанкинга в период пандемии широко обсуждаются НАСБИО, членом которой является биобанк “НМИЦ онкологии”.

Биорепозиторий “НМИЦ онкологии” был организован для создания коллекций биологического материала онкологических пациентов с целью изучения молекулярно-диагностических предикторов канцерогенеза. Высокая смертность от онкологических заболеваний вне зависимости от внезапно возникшей пандемии COVID-19 по-прежнему занимает лидирующие позиции среди смертности населения. На данный момент создание условий, требующих выполнения масштабного комплекса организационных работ по сбору биообразцов от онкологических больных, перенесших COVID-19, не является приоритетной задачей для биобанка. Однако толчком для реализации этих мероприятий могут стать возможные исследовательские проекты по изучению канцерогенеза в условиях сопутствующих инфекционных процессов, что, вероятнее всего, в ближайшие несколько лет будет актуально.

Заключение

Ряд сложностей, с которыми столкнулся биобанк “НМИЦ онкологии” во время пандемии, способствовал поиску и разработке гибких правил ведения биобанка в экстремальных условиях, а также пересмотру некоторых стандартных операционных процедур (СОП). Так, например, было принято решение о необходимости создания: СОП на тему оценки рисков работы биобанка в условиях дефицита кадрового состава биобанка, в которой прописывается цепочка участников и их заместителей для работы репозитория в условиях, подобных пандемии COVID-19; СОП “Требования к биоло-

гической биобезопасности и биозащите по транспорту и специфике хранения условно-зараженных и инфицированных образцов”; а также СОП о пересмотре требований к техническому оборудованию дистанционного контроля за температурой хранения биопрепаратов.

Необходимо иметь ввиду, что знания о вирусе и вызываемом им заболевании постоянно обновляются, поэтому анализ рисков — это динамичный процесс, для которого необходимы постоянное обновление и частый анализ справочных рекомендаций.

За счет сложившейся ситуации, связанной с пандемией COVID-19 и сложной эпидемиологической обстановкой в стране, критическое снижение количества депонированного материала во втором квартале 2020г, определило необходимость адаптации существующих правил ведения отечественного биобанкирования и биобанка “НМИЦ онкологии”, в частности. Возможные пути адаптации организации и проведения научно-исследовательских проектов в сложившихся условиях могут заключаться в создании консорциумов и сетей виртуальных биобанков, которые смогут способствовать реализации совместных тематических проектов между группами ученых различных организаций с обязательным учетом требований информационной безопасности.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность за активное содействие в работе Биобанка в сложных условиях пандемии COVID-19 сотрудникам отделений абдоминальной онкологии № 1 и № 2, ПАО и инженерам отдела эксплуатации медицинского оборудования ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России.

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

Литература/References

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. World Health Organization, Geneva. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. (11 Feb 2020)
2. Deshmukh V, Tripathi SC, Pandey A, et al. COVID-19: a conundrum to decipher. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(10):5830-41. doi:10.26355/eurrev_202005_21378.
3. Yi Y, Lagniton PhNP, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1753-66. doi:10.7150/ijbs.45134.
4. Joob B, Wiwanitkit V. Letter to the editor: coronavirus disease 2019 (COVID-19), infectivity, and the incubation period. J Prev Med Public Health. 2020;53(2):70. doi:10.3961/jpmph.20.065.
5. Khanji MY, Chahal AA, Aung N, et al. COVID-19 and the UK biobank-opportunities and challenges for research and collaboration with other large population studies. Front. Cardiovasc. Med. 2020;7:156. doi:10.3389/fcvm.2020.00156.
6. Stergachis AB, Weiss ST, Green RC. Biobanks could identify medically actionable findings relevant for COVID-19 clinical care. Nat Med. 2020;26(70):991. doi:10.1038/s41591-020-0953-x.
7. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1535. doi:10.1093/cid/ciaa1535.
8. Henderson MK, Kozlakidis Z, Fachiroh J, et al. The Responses of Biobanks to COVID-19. Biopreserv Biobank. 2020;18(6):483-491. doi:10.1089/bio.2020.29074.mkh.

Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля

Сушенцева Н. Н.¹, Попов О. С.¹, Апалько С. В.¹, Анисенкова А. Ю.¹, Азаренко С. В.¹, Сманцеров К. В.¹, Хоботников Д. Н.¹, Гладышева Т. В.¹, Минина Е. В.¹, Стрелюхина С. В.¹, Уразов С. П.¹, Павлович Д.¹, Фридман С. Р.¹, Щербак С. Г.^{1,2}

¹СПб ГБУЗ "Городская больница № 40 Курортного района". Сестрорецк; ²Санкт-Петербургский государственный университет. Санкт-Петербург, Россия

Цель. На базе коллекции образцов биобанка СПб ГБУЗ "Городская больница № 40" изучить особенности цитокинового профиля у пациентов с септическим поражением на фоне коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), в сравнении с пациентами с септицемией на фоне абдоминального воспаления.

Материал и методы. В исследование были взяты образцы сыворотки крови от 181 пациента с септическим поражением на фоне новой коронавирусной инфекции (127 пациентов с диагнозом, подтвержденным тестированием с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), и 54 пациента с отрицательным результатом ПЦР-анализа, но с характерной картиной компьютерной томографии легких) и 47 пациентов с абдоминальным сепсисом. Содержание цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) использованием панели HCYTOMAG-60K — растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), интерлейкин-1α (IL-1α), интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 8 (IL-8), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (TNFα), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Уровни прочих лабораторных показателей (C-реактивный белок (СРБ), ферритин, прокальцитонин) были взяты из историй болезни пациентов. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок, критерий Вилкоксона для связанных выборок и метод дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. **Результаты.** У пациентов с септическим поражением на фоне новой коронавирусной инфекции различий в концентрациях цитокинов, ферритина и СРБ между группами с выявленным и не выявленным методом ПЦР SARS-CoV-2 обнаружено не было. На

основании этого данная группа при исследовании особенностей цитокинового статуса рассматривалась как гомогенная. При сравнении цитокинового профиля у пациентов с разными типами септического поражения было показано, что в группе пациентов с сепсисом на фоне SARS-CoV-2 наблюдаются значительно более высокие уровни sCD40L ($p < 0,0001$) и VEGF ($p = 0,037$) и относительно низкие СРБ ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-8 ($p < 0,0001$), TNFα ($p < 0,00058$).

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что септическое поражение при COVID-19 протекает с меньшим подъемом уровней воспалительных цитокинов, чем при абдоминальном сепсисе. При этом критически высокий уровень sCD40L указывает на наличие значительного эндотелиального поражения, что полностью вписывается в представления о клинической картине заболевания.

Ключевые слова: цитокины, COVID-19, сепсис, биобанк, острый респираторный дистресс-синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 16/11-2020

Принята к публикации 23/11-2020



Для цитирования: Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Азаренко С. В., Сманцеров К. В., Хоботников Д. Н., Гладышева Т. В., Минина Е. В., Стрелюхина С. В., Уразов С. П., Павлович Д., Фридман С. Р., Щербак С. Г. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2729. doi:10.15829/1728-8800-2020-2729

COVID-19 biobank: features of the cytokine profile

Sushentseva N. N.¹, Popov O. S.¹, Apalko S. V.¹, Anisenkova A. Yu.¹, Azarenko S. V.¹, Smantserev K. V.¹, Khotobnikov D. N.¹, Gladysheva T. V.¹, Minina E. V.¹, Strelyukhina S. V.¹, Urazov S. P.¹, Pavlovich D.¹, Fridman S. R.¹, Shcherbak S. G.^{1,2}

¹City Hospital № 40. Sestroretsk; ²Saint Petersburg State University. Saint-Petersburg, Russia

Aim. Using a collection of samples from the biobank of City Hospital № 40 of St. Petersburg, to study the cytokine profile in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and sepsis, in comparison with patients with abdominal inflammation and septicemia.

Material and methods. The study included serum samples from 181 patients with sepsis and COVID-19 (127 patients with a diagnosis

confirmed by polymerase chain reaction (PCR); 54 patients with a negative PCR test, but with a characteristic computed tomographic lung performance) and 47 patients with abdominal sepsis. The content of cytokines was determined using a multiplex immunofluorescence analysis based on the Luminex xMAP technology using the HCYTOMAG-60K panel — a soluble CD40 ligand (sCD40L), interleukin-1α (IL-1α),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: navicula@yandex.ru

Тел.: +7 (911) 159-83-03

[Сушенцева Н. Н. — биолог, ORCID: 0000-0002-5100-5229, Попов О. С. — специалист, ORCID: 0000-0003-1778-0165, Апалько С. В. — биолог, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-3853-4185, Анисенкова А. Ю. — зав. отделением терапии, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Азаренко С. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-7831-6126, Сманцеров К. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-2339-1633, Хоботников Д. Н. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-2943-9004, Гладышева Т. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-1709-669X, Минина Е. В. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-2606-7057, Стрелюхина С. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-8665-742X, Уразов С. П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5441-2911, Павлович Д. — специалист, ORCID: 0000-0002-4247-965X, Фридман С. Р. — врач клинический фармаколог, ORCID: 0000-0001-5796-2444, Щербак С. Г. — главный врач больницы, ORCID: 0000-0001-5047-2792].

interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor alpha (TNF α), vascular endothelial growth factor (VEGF). Other laboratory parameters (C-reactive protein (CRP), ferritin, procalcitonin) were taken from patient records. Normality of distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test. To compare groups, the Mann-Whitney test for independent samples, Wilcoxon test for dependent samples, and the Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction for multiple comparisons were used.

Results. In patients with sepsis and COVID-19 infection, no differences in the concentrations of cytokines, ferritin and CRP were found between the groups with detected and not detected virus by PCR test. Based on this, this group was considered homogeneous when studying the cytokine profile. It was shown that in patients with sepsis and COVID-19, significantly higher levels of sCD40L ($p < 0,0001$) and VEGF ($p = 0,037$) and relatively low levels of CRP ($p < 0,0001$), IL-6 ($p < 0,0001$), IL-8 ($p < 0,0001$), TNF α ($p < 0,00058$).

Conclusion. These results indicate that sepsis in patients with COVID-19 courses with less elevation in inflammatory cytokine than in abdominal sepsis. At the same time, a critically high level of sCD40L indicates the significant endothelial damage.

Key words: cytokines, COVID-19, sepsis, biobank, acute respiratory distress syndrome.

Relationships and Activities: none.

Sushentseva N. N.* ORCID: 0000-0002-5100-5229, Popov O. S. ORCID: 0000-0003-1778-0165, Apalko S. V. ORCID: 0000-0002-3853-4185, Anisenkova A. Yu. ORCID: 0000-0001-5642-621X, Azarenko S. V. ORCID: 0000-0001-7831-6126, Smantserev K. V. ORCID: 0000-0003-2339-1633, Khobotnikov D. N. ORCID: 0000-0002-2943-9004, Gladysheva T. V. ORCID: 0000-0002-1709-669X, Minina E. V. ORCID: 0000-0002-2606-7057, Strelyukhina S. V. ORCID: 0000-0002-8665-742X, Urazov S. P. ORCID: 0000-0002-5441-2911, Pavlovich D. ORCID: 0000-0002-4247-965X, Fridman S. R. ORCID: 0000-0001-5796-2444, Shcherbak S. G. ORCID: 0000-0001-5047-2792.

*Corresponding author: navicula@yandex.ru

Received: 05/11-2020

Revision Received: 16/11-2020

Accepted: 23/11-2020

For citation: Sushentseva N. N., Popov O. S., Apalko S. V., Anisenkova A. Yu., Azarenko S. V., Smantserev K. V., Khobotnikov D. N., Gladysheva T. V., Minina E. V., Strelyukhina S. V., Urazov S. P., Pavlovich D., Fridman S. R., Shcherbak S. G. COVID-19 biobank: features of the cytokine profile. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2729. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2729

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, мкг/мл — микрограмм в миллилитре, нг/мл — наногамм в миллилитре, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, пг/мл — пикограмм в миллилитре, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок, COVID-19 — corona virus disease 2019 (коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2), IL-1 α — интерлейкин-1 альфа, IL-1 β — интерлейкин-1 бета, IL-6 — интерлейкин-6, IL-8 — интерлейкин-8, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), sCD40L — растворимая форма лиганда CD40, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Введение

В связи со сложной эпидемиологической обстановкой, вызванной массовым распространением вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), требуется проведение масштабных исследований, направленных на поиск новых диагностических методов и терапевтических стратегий, а также на изучение патогенетических механизмов, задействованных в развитии различных форм течения COVID-19 (corona virus disease 2019, коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2). Подобные исследования должны проводиться с вовлечением максимального количества пациентов. Биобанки вносят свой вклад в изучение нового заболевания, осуществляя забор и хранение биоматериала пациентов, а также обширного массива данных о течении заболевания, проводимых ранее лабораторных исследованиях, стратегиях и исходах лечения.

Протекание COVID-19 зачастую осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), интоксикационного синдрома, кардиомиопатии, острой сердечной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Эти осложнения возникают за счет развития системного воспалительного ответа и как следствие — повреждения тканей и органов клетками иммунной системы. Системный

воспалительный ответ, о котором свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, ранее был описан у пациентов, инфицированных SARS-CoV, вызвавшего эпидемию в 2003г [1, 2]. Интенсивный воспалительный каскад, характерный для ОРДС, сопровождается повышением плазменных и альвеолярных уровней ряда провоспалительных цитокинов, например, интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), которые секретируются активированными макрофагами в ранней воспалительной фазе, и стимулируют высвобождение других провоспалительных хемокинов, включая моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов 1 альфа, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [3]. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020) [4] показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа.

Сравнение цитокинового профиля при “классическом” варианте септического поражения (абдоминальном сепсисе) и при септицемии на фоне поражения SARS-CoV-2 может помочь определить вклад системного воспаления в патогенез COVID-19.

Целью данной работы явилось изучение особенностей цитокинового профиля у пациентов с сепсисом при COVID-19 и септиемией на фоне

абдоминального воспаления с использованием коллекций образцов биобанка СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”.

Материал и методы

Все исследования выполнены на базе СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”. Документы в рамках научно-исследовательского проекта “Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека” были одобрены Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” на заседании № 119 от 09 февраля 2017г. У всех участников исследования было получено письменное информированное добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях.

Пациентов с септициемией отбирали в исследование из коллекции биобанка при соблюдении как минимум двух следующих условий: уровень ферритина >350 нг/мл, прокальцитонина $>0,52$ нг/мл [5], С-реактивного белка (СРБ) >130 мкг/мл [6].

В исследование были взяты образцы сыворотки крови от 181 пациента (94 женщины и 87 мужчин, в возрасте $67,3 \pm 12,8$ лет; здесь и далее возраст указан в виде среднего значения \pm стандартное отклонение) с септическим поражением на фоне COVID-19 — 127 пациентов с диагнозом, подтвержденным при тестировании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (64 женщины и 63 мужчины, в возрасте $68,5 \pm 12,9$ лет), и 54 пациента с отрицательным результатом ПЦР-анализа, но с характерной картиной компьютерной томографии легких (30 женщин и 24 мужчины, в возрасте $64,6 \pm 12,1$ лет) и 47 пациентов с абдоминальным сепсисом (21 женщина и 26 мужчин, в возрасте $68,6 \pm 15,7$ лет). Пациенты с диагнозом COVID-19 были разделены на три группы в соответствии с тяжестью течения заболевания: легкая форма (1 женщина и 2 мужчин, в возрасте $70,6 \pm 10,7$ лет), среднетяжелая (73 женщины и 57 мужчин, в возрасте $66,5 \pm 14,2$ лет), тяжелая (19 женщин и 28 мужчин, в возрасте $69,2 \pm 7,7$ лет). В качестве описательной статистики использовали медиану (Me) и нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_2).

Содержание цитокинов определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) использованием панели HCYTOMAG-60K (Merck, Millipore), диапазон количественного определения метода — 1–10000 пг/мл. В состав панели были включены маркеры эндотелиального поражения: растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также основные воспалительные цитокины: интерлейкин-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, TNF α . В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки крови. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя. Прочие лабораторные показатели (СРБ, ферритин, прокальцитонин) были взяты из историй болезни пациентов.

Критерий Шапиро-Уилка использовали как критерий проверки распределения на нормальность. Для оценки различий между двумя выборками (сепсис/COVID-19) использовался U-критерий Манна-Уитни; в качестве дополнительного параметра для принятия решения об отклонении нулевой гипотезы измеряли величину эффекта. В качестве метода сравнения при работе с несколькими

выборками использовали критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения Бонферрони, для post-hoc анализа использовали тест Данна. Для статистической обработки данных использовали язык программирования R версия 3.6.1 (<https://www.r-project.org/>).

Результаты

У пациентов с септическим поражением на фоне COVID-19 различий в концентрациях цитокинов, ферритина и СРБ между группами с выявленным и не выявленным методом ПЦР SARS-CoV-2 обнаружено не было. На основании этого данная группа при исследовании особенностей цитокинового статуса рассматривалась как гомогенная.

При сравнении цитокинового профиля пациентов с разными типами септического поражения значимых отличий в сывороточных концентрациях IL-1 α , IL-1 β и MCP-1 выявлено не было. При этом концентрации остальных исследуемых аналитов варьировали в зависимости от типа септициемии и тяжести заболевания.

Статистически достоверных различий между группой пациентов с легкой формой течения COVID-19 и группами со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания не найдено. Отсутствие различий можно объяснить слишком малым размером выборки — образцы сыворотки крови получены всего от 3 пациентов. Соответственно, далее дополнительно не описываются результаты сравнения с группой пациентов с легкой формой.

Уровень IL-8 в группе пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом был значимо ниже, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом — $31,6$ ($16,6$; $61,8$) vs $115,9$ ($56,4$; $249,6$) пг/мл, $p < 0,0001$, не выявлено различий в уровнях IL-8 в зависимости от тяжести заболевания. Точно такую же картину наблюдали при сравнении этих двух групп по концентрации TNF α , которая составила $29,0$ ($17,9$; $43,0$) пг/мл у пациентов с COVID-19 и $44,7$ ($26,9$; $61,8$) пг/мл у пациентов с абдоминальным сепсисом ($p = 0,0006$).

Концентрация IL-6 в сравниваемых группах составила $22,0$ ($3,0$; $62,6$) и $111,8$ ($65,3$; $340,4$) пг/мл, соответственно ($p < 0,0001$). Внутри группы пациентов с COVID-19 выявлена выраженная взаимосвязь между концентрацией IL-6 и тяжестью заболевания, значимые отличия обнаружены между группами с тяжелым и среднетяжелым течением — $40,6$ ($13,3$; $81,9$) vs $15,4$ ($1,0$; $53,4$) пг/мл, соответственно ($p = 0,033$).

Для СРБ показана выраженная динамика в зависимости от тяжести COVID-19: в подгруппе со среднетяжелым течением концентрация аналита составила $76,5$ ($30,0$; $128,2$) мкг/мл, а в подгруппе с тяжелым течением — $139,7$ ($80,8$; $191,0$) мкг/мл ($p < 0,0088$). В группе с абдоминальным сепсисом сывороточная концентрация СРБ составила $230,0$

(185,1; 323,2) мкг/мл, что значимо выше ($p < 0,0001$), чем в объединенной группе с септицемией на фоне COVID-19 — 92,2 (38,7; 156,8) мкг/мл.

Уровень VEGF в группе пациентов с COVID-19 оказался статистически значимо выше, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом — 211,7 (111,3; 459,0) vs 157,5 (93,9; 240,2) пг/мл, $p = 0,037$.

В большинстве случаев значения концентраций для sCD40L в группе со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 выходили за границы диапазона количественного определения (были > 10000 пг/мл). Для статистической обработки такие значения приравнивали к 10001,0 пг/мл. Концентрация аналита в группе составила 10001,0 (3857,9; 10001,0) пг/мл, что значительно выше ($p < 0,0001$) его концентрации в группе с абдоминальным сепсисом — 3454,5 (1074,4; 5451,5) пг/мл. Для sCD40L и VEGF различий уровней в зависимости от тяжести COVID-19 обнаружено не было.

Обсуждение

Воспаление является одним из ключевых факторов в развитии септического поражения. Результаты нашего исследования демонстрируют, что концентрации маркеров воспалительного процесса (СРБ, TNF α , IL-6 и IL-8) в группе пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом были значимо ниже, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом. Эти результаты вполне закономерны, поскольку в отличие от абдоминального сепсиса, при COVID-19 в организме пациента отсутствует очаг острого гнойного воспаления, а цитокиновый профиль отражает уровень системного воспаления.

Особое значение в развитии воспаления при COVID-19 может иметь IL-8, что обусловлено его способностью привлекать нейтрофилы из крови в инфицированную или поврежденную ткань. Продукция IL-8 может быть индуцирована широким спектром стимулов, таких как TNF α , IL-1 α , бактерии, вирусы; более того, он синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, Т-лимфоциты, гепатоциты, синовиальные клетки и кератиноциты [7]. Рецепторы к IL-8 экспрессируются на нейтрофилах, моноцитах, CD8+ Т-лимфоцитах и естественных киллерах, тучных клетках и базофилах. В нейтрофилах активация рецептора IL-8 стимулирует высвобождение гранулярных ферментов и продукцию активных форм кислорода [8]. Когда респираторный вирус, такой как SARS-CoV-2, попадает в альвеолу, альвеолярные эпителиальные клетки являются первыми клетками, с которыми вирус сталкивается и внутрь которых он проникает. В результате они могут продуцировать IL-8, который, в свою очередь, является аттрактантом для нейтрофилов и макрофагов. Рекрутированные нейтрофилы и макрофаги спо-

собствуют повреждению легочной ткани и, в конечном итоге, запускают каскад событий, приводящих к повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и ДВС крови.

Для пациентов с COVID-19 характерны повышенные уровни не только IL-8, но и IL-6 [9]. IL-6 является одним из ключевых составляющих цитокинового шторма, возникающего при COVID-19 вследствие развития неконтролируемого воспалительного каскада на фоне ремоделинга эндотелиального матрикса. На это также косвенно указывает тот факт, что именно IL-6 является одним из основных цитокинов при сердечно-сосудистых воспалениях различного генеза [10]. Кроме того, этот цитокин участвует в развитии гиперчувствительности II типа [11], что может приводить к развитию широкого спектра осложнений на фоне заражения SARS-CoV-2. В настоящее время существует терапевтический подход, основанный на применении лекарств, которые блокируют путь IL-6, и в настоящее время значительно облегчают течение болезни [12].

VEGF играет центральную роль в регуляции ангиогенеза и лимфангиогенеза. VEGF экспрессируется в альвеолярных клетках II типа, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах и активированных Т-клетках. Ранее он даже рассматривался как кандидат в биомаркеры ОРДС [13]. Его высокий уровень при COVID-ассоциированном сепсисе в сравнении с абдоминальным сепсисом свидетельствует о решающем вкладе легочной ткани в паттерн воспаления. Высокая доля ОРДС и кардиомиопатий при тяжелых и среднетяжелых формах COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, также указывает на значительный вклад повреждения легких в патогенез заболевания.

sCD40L представляет собой белок с провоспалительным и протромботическим действием. Повышенные концентрации sCD40L отражают степень эндотелиального повреждения и воспаления, что позволяет использовать его как прогностический биомаркер для оценки риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях, направленных на исследование прогностических маркеров исхода септических поражений, более высокие уровни циркулирующего sCD40L наблюдались у пациентов, для которых течение болезни закончилось летальным исходом в сравнении с выжившими [14].

Экстремально высокие концентрации sCD40L, выявленные у пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом, но не у пациентов с абдоминальным сепсисом, свидетельствуют о значительном эндотелиальном повреждении. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020г) показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа [4]. В исследовании

De Biasi S, et al (2020) значительного увеличения уровня sCD40L у пациентов с COVID-19 показано не было, однако в работе нет данных о тяжести течения заболевания, наличии септицемии, кроме того, в опытную группу входил всего 21 пациент [9].

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что септическое поражение при COVID-19 протекает с меньшим подъемом уровней воспалительных цитокинов, чем при абдоминальном сепсисе. При этом критически высокий уровень sCD40L указывает на наличие значительного эндотелиального поражения, что полностью вписывается в представления о клинической картине заболевания. Генерализованное воспаление эндотелия может объяснять крайне высокий процент осложнений

со стороны сердечно-сосудистой системы при тяжелом и среднетяжелом течении COVID-19 (кардиомиопатии, острая сердечная недостаточность, ДВС-синдром).

Дальнейшее расширение коллекции биоматериала в Биобанке СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” и проведение новых исследований циркулирующих биомаркеров, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, позволит получить больше информации о возможных способах ранней диагностики и предотвращения тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19.

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

Литература/References

1. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
2. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol.* 2005;79(12):7819-26. doi:10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005.
3. Cross LM, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):355-77. doi:10.21037/atm.2018.01.10.
4. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol.* 2020;217:108487. doi:10.1016/j.clim.2020.108487.
5. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intens Care.* 2017;5(1):1-7. doi:10.1186/s40560-017-0246-8.
6. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):101-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.01044.x.
7. Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(5):593-619. doi:10.1586/1744-666X.2014.894886.
8. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosity to Clinical Reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-34. doi:10.4049/jimmunol.1900235.
9. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-17. doi:10.1038/s41467-020-17292-4.
10. Ijaz T, Sun H, Pinchuk IV, et al. Deletion of NF-kappaB/RelA in angiotensin II-sensitive mesenchymal cells blocks aortic vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(10):1881-90. doi:10.1161/JAHA.113.000476.
11. Roncati L, Nasillo V, Lusenti B, et al. Signals of Th2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1419-20. doi:10.1007/s00277-020-04066-7.
12. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
13. Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, et al. A pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis Markers.* 2016;2016:3501373. doi:10.1155/2016/3501373.
14. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Non-survivor septic patients have persistently higher serum sCD40L levels than survivors. *J Crit Care.* 2017;41:177-82. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.021.

Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК

Долудин Ю. В., Лимонова А. С., Козлова В. А., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Мешков А. Н., Покровская М. С., Драпкина О. М.

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

Развитие биомедицины сопровождается появлением новых технологий, методов диагностики и лечения, а также возможностей применения в медицинской практике новых типов биологических мишеней, в частности, нуклеиновых кислот. В качестве объектов генетических исследований используют геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), внеклеточную ДНК (вкДНК) и ДНК микробиоты, получаемые из разных типов образцов: тканей, крови и ее производных, кала и др. Использование новых технологий для ДНК-анализа потребовало разработки стандартизованных методов процессинга биообразцов с целью получения качественных образцов ДНК. В научно-медицинских исследованиях применяются различные методы сбора, пробоподготовки и хранения разных видов ДНК-содержащего биоматериала, выделенной ДНК и методы оценки качества биообразцов, а также стандарты биобанкирования. Очевидно, что использование единых стандартов позволит проводить крупномасштабные генетические исследования на базе биобанков и отдельных научных лабораторий. Активное участие во внедрении единых стандартов биобанкирования принимают специалисты профессиональных организаций, таких как ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories),

BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium), ESBB (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking) и российская Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО).

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, стандартные методы, выделение ДНК, нуклеиновые кислоты, ДНК, внеклеточная ДНК, микробиота, биообразцы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 22/11-2020

Принята к публикации 07/12-2020



Для цитирования: Долудин Ю. В., Лимонова А. С., Козлова В. А., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Мешков А. Н., Покровская М. С., Драпкина О. М. Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2730. doi:10.15829/1728-8800-2020-2730

Collection and storage of DNA-containing biomaterial and isolated DNA

Doludin Yu. V., Limonova A. S., Kozlova V. A., Efimova I. A., Borisova A. L., Meshkov A. N., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The advances of biomedicine include the new technologies, diagnosis and treatment techniques, as well as the practical use of new types of biological targets, in particular, nucleic acids. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA), extracellular DNA (exDNA) and microbiome DNA obtained from different types of samples (tissues, blood and its derivatives, feces, etc.) are used as objects of genetic research. The use of new technologies for DNA analysis required the development of standardized methods for processing biological samples in order to obtain high-quality DNA samples. The research uses various methods for collecting, preparing samples and storing various DNA-containing biomaterials and isolated DNA, as well as methods for assessing the quality of samples and biobank standards. It is obvious that the use of uniform standards will allow large-scale genetic research on the basis of biobanks and research laboratories. Specialists from professional organizations such as International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER), Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure

Consortium (BBMRI-ERIC), European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB) and the Russian National Association of Biobanks and Biobanking Professionals.

Key words: biobank, biobanking, standard methods, DNA extraction, nucleic acids, DNA, extracellular DNA, microbiota, biological samples.

Relationships and Activities: none.

Doludin Yu. V.* ORCID: 0000-0002-0554-9911, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Kozlova V. A. ORCID: 0000-0002-3843-6980, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: doludin@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: doludin@gmail.com

Тел.: +7 (915) 472-28-08

[Долудин Ю. В.* — н.с. лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-0554-9911, Лимонова А. С. — лаборант лаборатории клиники, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Козлова В. А. — лаборант-исследователь лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3843-6980, Ефимова И. А. — лаборант-исследователь лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3081-8415, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 05/11-2020

Revision Received: 22/11-2020

Accepted: 07/12-2020

lection and storage of DNA-containing biomaterial and isolated DNA. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2730. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2730

For citation: Doludin Yu. V., Limonova A. S., Kozlova V. A., Efimova I. A., Borisova A. L., Meshkov A. N., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. Col-

вкДНК — внеклеточная ДНК, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, НК — нуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, BBMRI-ERIC — Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium, ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories, ISO — International Organization for Standardization (международная организация по стандартизации), NGS — Next Generation Sequencing (секвенирование следующего поколения).

Введение

Развитие биомедицины сопровождается появлением новых технологий, методов диагностики и лечения, а также возможностей применения в медицинской практике новых типов биологических мишеней, в частности, нуклеиновых кислот (НК). Персонализированная медицина — современное направление, которое во многом опирается на генетические исследования, позволяющие на индивидуальном уровне прогнозировать возникновение и течение заболеваний. В последнее время в рамках геномики существенно расширился поиск ранних маркеров заболеваний и разработка диагностических тест-систем. В качестве объектов генетических исследований используют геномную внутриклеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), внеклеточную ДНК (вкДНК) и ДНК микробиоты, которые получают из разных типов образцов: тканей, крови и ее производных, кала и др. Основными объектами изучения разных видов ДНК являются однонуклеотидные вариации, структурные вариации и тандемные повторы, которые, как было продемонстрировано, можно использовать в качестве биомаркеров развития заболеваний [1]. Много работ посвящено эпигенетическим изменениям. Например, показано, что изменения в паттерне метилирования определенных генов ассоциированы с развитием заболеваний человека, в частности, с онкогенезом [2]. вкДНК, которая попадает в кровоток в результате апоптоза, некроза, активной секреции опухоли и при метастазировании, имеет большое значение как для изучения молекулярной патологии, так и в клинической онкологии [3]. Данные анализов циркулирующих НК могут использоваться для мониторинга реакции на лечение, оценки возникновения лекарственной устойчивости и контроля минимальной остаточной болезни. В последнее время много внимания уделяется изучению ДНК микробиоты кишечника [4]. Кишечная микробиота играет важную роль в поддержании метаболического гомеостаза и нормальном функционировании иммунитета [5]. Изменения ее состава происходят при различных патологических состояниях, таких как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, сахарный

диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваниях центральной нервной системы, онкологические заболевания [6-9].

Необходимость изучения НК как биомаркеров привела к развитию новых методов анализа. В настоящее время широко используются две технологии геномной медицины, позволяющие быстро и эффективно работать с целым геномом — ДНК-микрочипы и технологии массового параллельного секвенирования NGS (Next Generation Sequencing, секвенирования следующего поколения) [1, 10]. Кроме того, широко используются методы секвенирования по Сенгеру, панельные тест-системы, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени. Использование новых технологий потребовало, в свою очередь, разработки стандартизованных методов получения и процессинга различного биоматериала с целью получения образцов ДНК требуемого качества. Дальнейшее внедрение современных технологий, основанных на исследованиях ДНК, в медицинскую практику, в частности, в геномную и прецизионную медицину, невозможно без использования стандартизованных методов пробоподготовки и хранения ДНК. Специалистами профессиональных организаций, таких как ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories), BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium), ESBB (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking), ISO (International Organization for Standardization), CEN (Comité Européen de Normalisation), разработаны и успешно применяются на практике стандарты биобанкирования для сбора, пробоподготовки и хранения различных видов ДНК-содержащего биоматериала, что позволяет проводить крупномасштабные генетические исследования на базе биобанков [11, 12]. Это стандарты, разработанные ISO и CEN, в частности, ISO 20186-2:2019 (геномная ДНК) и ISO 20186-3:2019 (вкДНК). Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) ведет работу по адаптации и внедрению этих стандартов в России [13]. Данный обзор литературы

описывает современные методы сбора, процессинга и хранения ДНК-содержащего биоматериала и ДНК и предназначен для широкого круга лиц, связанных с биобанкированием и проведением генетических исследований: врачей, научных сотрудников и организаторов здравоохранения.

Сбор и хранение биоматериала для выделения ДНК

Сбор образцов для научных исследований — сложный процесс, включающий несколько этапов [14]. Все они регламентированы в настоящее время правилами биобанкирования. Важным аспектом является подписание добровольного информированного согласия человека на взятие у него биоматериала, на его хранение неограниченное время и использование только в научных исследованиях, в т.ч. генетических, в т.ч. третьей стороной. Большую роль на этом этапе играет доверие донора к организации, которая проводит исследование. Мотивацию участвовать в исследовании можно повысить, рассказав участникам, какую пользу оно может принести [15]. Локальные этические комитеты утверждают формы информированного согласия и информационного листа для участников (пациентов), в которых подчеркивается сохранение анонимности получаемых данных и ограниченность доступа к ним [12].

Процесс сбора биообразцов для генетических исследований (например, кровь, биоптаты) может происходить в медицинских учреждениях или на дому (например, сбор образцов мочи или кала). Далее образцы поступают в биобанк (лабораторию) и либо сразу помещаются на хранение в соответствующие условия, либо подвергаются процессингу и выделению ДНК. Выделенная ДНК используется для исследований и/или хранится для будущих исследований.

Источники геномной ДНК

Для изучения НК кислот используются преимущественно образцы тканей и цельная кровь. В качестве образцов тканей чаще всего используют биоптаты, парафиновые блоки фиксированных формалином тканей — FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) и образцы свежесамороженной ткани. В качестве образцов крови используют цельную кровь с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), сухие пятна крови (Dried Blood Spots, DBS), лейкоцитарную пленку, мононуклеарные клетки крови (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC). Также используются образцы, взятые из спинномозговой жидкости (Cerebrospinal Fluid, CSF), мочи и фекалий [14].

Образцы крови, собранные в пробирки с ЭДТА, являются наиболее экономичным и удобным типом образцов для исследований геномной ДНК [16]. В зависимости от типа образца, планируемого срока хранения и дальнейших целей исследований био-

образцы могут храниться при различных условиях (-20°C , -80°C , -196°C) [14]. Длительное хранение (для будущих поколений исследователей) крови и ее компонентов (сыворотка, плазма и мононуклеарные клетки крови) рекомендуется осуществлять при температуре -196°C . Однако в работе биобанка Исландии было показано, что цельную кровь с ЭДТА, собираемую для геномных исследований, можно хранить при температуре -30°C в течение 19 лет без потери качества выделяемой ДНК. Геномная ДНК была выделена из 2758 образцов цельной крови, собранной в вакутейнеры с ЭДТА объемом 4 мл в период с 1997 по 2012гг, качество ДНК определяли спектрофотометрическим методом [17]. В другой работе показали, что длительное хранение образцов крови не влияет на профиль метилирования и качество ДНК, снижается лишь количественный выход ДНК при выделении. Образцы цельной крови с ЭДТА были собраны у 8 здоровых добровольцев и хранились в течение разных промежутков времени (до 1 года) при разных температурах [18]. Как альтернатива низкотемпературному хранению образцов крови для изучения ДНК могут использоваться сухие пятна крови, хранение которых возможно при комнатной температуре с помощью пробоотборных бумажных карт. После хранения сухих пятен крови в течение 10 лет, из них могут быть выделены ДНК и белки без потери качества биомолекул [14, 19]. Для исследований ДНК может быть использована и лейкоцитарная пленка (buffy coat). В работе 2019г образцы крови, полученные от 30 здоровых добровольцев, были использованы для получения ДНК из лейкоцитарной пленки и цельной крови. По данным этого исследования, после хранения в течение 1 года при температуре -80°C количественный выход ДНК из лейкоцитарной пленки оказался ниже, чем из цельной крови, но разницы в качестве ДНК обнаружено не было [20].

FFPE — наиболее распространенный метод хранения образцов ткани. Хранение тканей FFPE возможно при комнатной температуре в течение нескольких десятилетий. Однако фиксация формалином может вызывать как межбелковое, так и внутрибелковое связывание, а также сшивание гистонов с молекулой ДНК. На качество НК, получаемых из образцов FFPE, также влияют буферный формалин, время и температура фиксации. Дополнительно на качество НК влияют периоды посмертного интервала, после которого был взят образец, и холодовой ишемии. Рекомендуемое время посмертного интервала для сбора образцов тканей составляет от 4 ч после смерти до 12 ч после начала холодовой ишемии. Для последующих исследований ДНК фиксацию ткани формалином рекомендуется осуществлять в течение 72 ч после взятия образца [14].

В исследованиях НК часто применяются и образцы свежей ткани. Для достижения наилучших результатов ДНК-исследований свежую ткань рекомендуется хранить при -196°C [14].

Проведение геномных исследований, как правило, требует выборки большого размера и разного типа биоматериала. Например, биобанк Великобритании содержит выборку примерно из 500 тыс. участников в возрасте 40–69 лет, для которых были собраны образцы крови, мочи и слюны. Генетические данные британского Биобанка содержат генотипы 488 377 участников [21].

Источники вкДНК

вкДНК может присутствовать в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна, синовиальная и цереброспинальная жидкости. Выделяют вкДНК в большинстве случаев из производных крови — сыворотки и плазмы [22]. Сыворотка — биоматериал, наиболее часто используемый в клинических лабораториях. В ряде научных исследований сообщается о значительно более высокой концентрации вкДНК в сыворотке, чем в плазме. Однако повышенная концентрация вкДНК в сыворотке может быть вызвана частичным лизисом белых кровяных телец в процессе свертывания крови. Таким образом, концентрация специфической вкДНК сильно искажается наличием в сыворотке геномной ДНК. Исходя из этого для выделения вкДНК рекомендуется использование только плазмы крови.

Оптимальным и экономически целесообразным является использование пробирок с ЭДТА для взятия крови и получения плазмы с последующим выделением вкДНК. ЭДТА не препятствует прохождению ПЦР, предохраняет вкДНК от контаминации геномной ДНК вплоть до 6 ч [23], что объясняется инактивирующим действием ЭДТА на дезоксирибонуклеазу (ДНКазу). Есть данные, что оптимальным сроком хранения в пробирке с ЭДТА от момента забора крови до последующего выделения является двухчасовой интервал, для более длительного хранения необходимо соблюдение условия пониженной температуры (до $+2-8^{\circ}\text{C}$). Для предохранения ядерных клеток крови от разрушения были разработаны специальные пробирки CellSave и Streck's Cell-Free DNA. Они предназначены для защиты вкДНК от контаминации геномной ДНК до 14 сут. при комнатной температуре, в связи с чем их можно использовать при транспортировке образцов крови. Однако использование данных пробирок неэффективно при немедленной обработке крови (центрифугировании), т.к. в этом случае нет необходимости в стабилизаторах [23–25]. Важно отметить, что механическое воздействие во время транспортировки образцов способствует лизису клеток и высвобождению геномной ДНК.

После центрифугирования плазма (или сыворотка) могут храниться длительное время при тем-

пературе -80°C . Хранение при -20°C нежелательно, поскольку при такой температуре увеличивается фрагментация вкДНК [22]. Содержание вкДНК в плазме при хранении при температуре -80°C не меняется в течение 2 нед., а при хранении в течение года отмечается деградация вкДНК на 30% от исходного содержания. Рекомендуемый срок хранения плазмы крови при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ — трое суток, при температуре -20°C — 3 мес., при -80°C — 9 мес. [26].

Источники ДНК микробиоты кишечника

Качество и количество выделяемой ДНК микробиоты существенно зависит от способа сбора биоматериала. В первых исследованиях по крупномасштабному секвенированию ДНК кишечной микробиоты применялось максимально быстрое замораживание образцов фекалий до температуры -80°C [27]. С помощью 16S секвенирования показано, что состав микробиоты при хранении при такой температуре не меняется в течение 4 нед. или даже 6 мес., по сравнению с образцами, исследованными в течение 30 мин после получения биоматериала. Однако существуют данные, что при замораживании биообразцов может меняться состав микробиоты [28]. Используя культуральный метод и секвенирование с использованием MiSeq было продемонстрировано, что на уровне отдела и семейства различий при выделении бактерий из замороженных и только что полученных фекалий не было. Однако при этом менялось соотношение между родами *Leuconostoc* и *Faecalibacterium*.

С целью упрощения процедуры сбора биоматериала и решения проблем транспортировки и хранения были разработаны новые протоколы с применением различных температур, продолжительности пробоподготовки, с использованием стабилизатора и без него. Когда быстрый анализ или замораживание биообразцов невозможны, хранение в холодильнике при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ позволяет замедлить процессы роста бактерий. Образцы, которые были исследованы в течение 24 ч после их получения при хранении на $+4^{\circ}\text{C}$, пригодны для проведения метагенетических исследований [29, 30]. Однако для транскриптомных исследований наряду с охлаждением рекомендуется использовать стабилизаторы [31]. Поскольку охлаждение замедляет в т.ч. и ферментативные реакции, оно позволяет проводить анализ метаболома, но время хранения при этом не должно превышать 2 ч из-за снижения содержания летучих компонентов [31]. Также предпринимались попытки по хранению биообразцов при комнатной температуре до 24 ч, при этом состав микробиоты, по результатам анализа 16S рРНК, не менялся. На стабильность генома микроорганизмов оказывает влияние активность ДНКазы, что стало поводом для изучения использования различных стабилизаторов: этанол, ЭДТА

буферы, а также коммерческие продукты RNeasy, OMNIgene-GUT и FTA cards [29, 32]. Однако у них есть определенные недостатки. Показано, что использование этанола может существенно снизить выход ДНК в сравнении со свежемороженными образцами [32], применение Трис-ЭДТА буфера и RNeasy может влиять на содержание популяций некоторых родов микробиоты [29]. Использование реагента OMNIgene-GUT позволяло сохранять биоматериал до 8 нед. при комнатной температуре [33, 34], однако при этом происходило незначительное изменение популяций бактерий родов *Sutterella* и *Faecalibacterium genera* [29]. Тем не менее этот реагент обладает определенными преимуществами, поскольку он не токсичен и позволяет хранить биоматериал при комнатной температуре [34–36].

Для изучения человеческого микробиома и его развития в зависимости от возраста, окружающей среды, диеты, образа жизни, заболеваний и лекарственной терапии формируются крупные выборки биоматериалов микробиоты. В Гарвардской школе Чана (Harvard Chan School) планируется создание самой полной в мире коллекции образцов микробиома человека с привлечением >25 тыс. участников. Кроме того, среди микробиомных биобанков в последнее время развиваются “банки стула” (“stool banks”), использование которых может оказаться перспективным в лечении пациентов с заболеваниями кишечника [37].

Методы выделения ДНК

Качество ДНК зависит как от качества биологического образца, из которого она была выделена, так и от метода выделения. К настоящему времени разработано большое количество методик выделения ДНК.

Выделение геномной ДНК. К первой большой группе методик выделения ДНК относятся химические методы, основанные на биохимических свойствах клеточных компонентов для достижения желаемого молекулярного разделения. Метод твердофазного выделения НК (Solid-Phase Nucleic Acid Extraction, SPE) является одним из наиболее эффективных методов, поэтому он широко представлен на рынке в виде коммерческих наборов для выделения ДНК из разных биологических образцов, таких как цельная кровь с ЭДТА, мононуклеарные клетки крови, сыворотка, сухие пятна крови, а также свежие или замороженные образцы тканей [14, 38]. Основной принцип определения с использованием этих наборов основан на лизисе клеток с последующей адсорбцией высвобожденной ДНК с помощью хаотропных агентов, которые дестабилизируют водородные связи, ван-дер-ваальсовы и гидрофобные взаимодействия, и очистке выделенной ДНК при помощи магнитных частиц, центрифугирования или фильтрации. После очистки ДНК от белков и клеточных частиц проводят экс-

тракцию ДНК при помощи элюирующего буфера, чаще всего Трис-ЭДТА при pH 8,3. Большинство твердофазных методов используют спин-колонку для связывания НК под действием центробежной силы. В качестве связывающего элемента в спин-колонках используются кремнеземные матрицы, стеклянные частицы или порошок, диатомовая земля или анионообменные носители, которые обычно используются совместно с буферными растворами с определенным pH и концентрацией соли. В зависимости от количества образцов, из которых одновременно проводят выделение ДНК, оно может быть автоматизированным или ручным.

Выбор коммерческого набора для выделения ДНК зависит от вида биоматериала, из которого проводится выделение, и целей, для которых ДНК выделяют [14]. В настоящий момент мнения относительно выбора наилучшего набора для выделения НК из различных типов образцов расходятся [38]. Особый интерес могут представлять наборы, совместимые с автоматизированными решениями процесса выделения и банкирования НК, необходимость в которых постоянно растет [38].

Большинство образцов НК анализируют с помощью ПЦР, ДНК-микрочипов или NGS. Для этих методов на один тест обычно требуется от 10 нг до 1 мкг общего количества НК.

Выделение вкДНК. Первым этапом выделения вкДНК является центрифугирование биоматериала, что позволяет отделить клетки, служащие источником загрязнения геномной ДНК. Условия центрифугирования (скорость, температура, продолжительность) зависят от типа биологической жидкости, из которой вкДНК выделяется. После центрифугирования плазма отделяется с помощью пипетки, на этом этапе важно не задеть промежуточный слой, содержащий тромбоциты и лейкоциты.

Для полной очистки плазмы от клеток центрифугирование необходимо проводить в два этапа: первое центрифугирование со скоростью от 800 до 1200 g при температуре +4° C в течение 10 мин и второе со скоростью от 14000 до 16000 g в течение 10 мин [24]. Второе центрифугирование необходимо для более полного удаления клеточного компонента крови, что позволяет уменьшить количество фрагментов ДНК длиной >300 пар нуклеотидов [39]. Концентрации вкДНК после двойного центрифугирования сходны с концентрациями, определяемыми после однократного центрифугирования с последующим фильтрованием через фильтр с порами диаметром 0,2 мкм (фильтрование через такой фильтр обеспечивает получение бесклеточной плазмы) [24].

В настоящее время существуют различные наборы для выделения вкДНК из плазмы; их можно разделить на две группы: это наборы на основе колонок и наборы с использованием магнитных ча-

стиц. Преимуществом использования магнитных частиц является отсутствие стадии центрифугирования и возможность автоматизации процесса. Данные методы оптимизированы для выделения вкДНК. Сравнение эффективности различных наборов имеет определенные сложности, поскольку на результат выделения могут оказать влияние качество биообразцов и этап пробоподготовки.

Для выделения вкДНК из мочи используют как специальные наборы, например, Urine DNA Isolation Kit (Norgen Biotek Corp., Канада) и Extractall Urine DNA (Zymo Research Corp., США), так и в целом предназначенные для выделения вкДНК наборы.

Выделение вкДНК из плевральной жидкости представляет интерес при онкологическом поражении легких. Чаще всего для исследования используют образец плевральной жидкости объемом 2-5 мл, центрифугируют со скоростью 250 g в течение 10 мин при комнатной температуре и выделяют ДНК с помощью различных наборов, например QIAamp DNA Blood Midi Kit (QIAGEN, Нидерланды).

Выделение ДНК микробиоты кишечника. Для получения ДНК высокого качества для метагеномного анализа микробиоты этап выделения ДНК имеет решающее значение. Поскольку в составе клеточной стенки между видами бактерий существуют различия, результаты различных методов выделения ДНК могут не совпадать [40]. Для повышения эффективности выделения ДНК можно использовать деструкцию клеточной стенки Грам(+) бактерий методом с циркониевыми шариками (bead beating method) [40, 41].

В настоящий момент разработано большое количество протоколов по выделению ДНК микробиоты, а также проведено их сравнение [40, 41]. Крупные когортные исследования (Human Microbiome Project и International Human Microbiome Standards) предлагают стандартизированный протокол выделения ДНК с использованием набора QIAG QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Были проведены исследования по сравнению QIAG с другими протоколами выделения [40-44]. Так, при сравнении QIAG с классическими протоколами выделения (экстракция фенол/хлороформом и хаотропные методы), использование последних сопровождалось более высоким выходом ДНК, в то время как при использовании набора QIAG лучше оказались параметры качества выделенной ДНК [43]. При этом различий по результатам секвенирования 16S РНК в зависимости от используемого способа выделения обнаружено не было. Сотрудниками Института трансляционных медицинских наук и технологий (The Translational Health Science and Technology Institute, Индия) метод классического выделения ДНК был улучшен путем применения сочетания физических, химических и механических этапов подготовки образца для повышения количества ДНК, выделяемой из различных

биообразцов без повреждения молекул ДНК [40]. Проводилось сравнение данного метода с коммерческим набором для выделения Qiagen, оба метода позволили получить сопоставимые результаты. Тем не менее назвать какой-то из них абсолютно идеальным пока не представляется возможным.

Поскольку количество проводимых исследований по изучению микробиоты неуклонно возрастает, становится актуальным применение автоматизированных способов выделения ДНК из кала. В ряде исследований проводилось сравнение результатов таких автоматизированных способов выделения ДНК с использованием наборов QIAcube (QIAGEN, Нидерланды), MagNAPure LC (Roche, Швейцария), Magtration System 12GC (Precision System Science Co., Ltd., Япония), Nucleic Acid Extraction System NP968 (Med Equipment, Китай) и EZ1 Advanced XL system (QIAGEN, Нидерланды); была продемонстрирована их хорошая эффективность [40, 41, 45-47].

Хранение выделенной ДНК

Геномная ДНК. Выделенная ДНК может храниться как при низких температурах (-20°C , -80°C , -196°C), так и при комнатной температуре — в высушенном виде в присутствии стабилизаторов (DNAstable, GenTegra-DNA) или в виде пятен на бумаге. Длительное хранение экстрагированных образцов ДНК рекомендуется осуществлять при -80°C или -196°C (жидкий азот) [14].

В водных растворах (что является удобным форматом для хранения) НК чувствительны к депуринированию, депиримидинированию дезаминированию и гидролизу. Чтобы подавить эту кислотно-катализируемую деградацию ДНК, растворы для хранения образцов ДНК должны являться щелочным буфером (до pH 8,3). Добавление хелатирующих агентов, таких как ЭДТА, в раствор для хранения нуклеиновых кислот в концентрации 500 мМ защищает ДНК от деградации [14].

При сухом хранении НК в присутствии стабилизаторов образец находится в аморфном некристаллическом или стекловидном состоянии, при котором молекулы теряют способность диффундировать, что предотвращает деградацию НК [14]. Хранение при сверхнизких температурах -196°C вызывает остекловывание НК, поскольку вода превращается в твердый лед, а молекулы теряют способность двигаться. Добавление влаги к сухому образцу или повышение температуры ультраохлажденных образцов выше температуры стеклования воды может привести к повреждению ДНК. Существенным аспектом использования криоконсервации образцов может стать рентабельность хранения [14].

вкДНК. Хранение выделенной и растворенной в буфере вкДНК рекомендуется осуществлять

в пределах таких же сроков, что и плазмы крови: при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ — трое суток, при температуре -20°C — 3 мес., при -0°C — 9 мес. Причем концентрация вкДНК в буфере с течением времени уменьшается медленнее, чем концентрация вкДНК в плазме. Кроме того, показано, что хранение растворенной вкДНК следует осуществлять в полипропиленовых пробирках [26].

Контроль качества ДНК

Прежде чем использовать образец ДНК в исследованиях, необходимо удостовериться, что он надлежащего качества. Ключевыми показателями качества ДНК являются двухцепочечность, целостность, чистота образца, присутствие ингибиторов [48]. Измерить показатели качества геномной ДНК можно следующим образом:

Ингибиторы. Проверить наличие ингибиторов, препятствующих протеканию ПЦР, и убедиться, что образец пригоден для применения в ПЦР, возможно выполнив анализ SPUD qPCR [48].

Двухцепочечность. Проверить двухцепочечность образца можно с помощью спектрофлуориметрии. Если $>70\%$ образца является двухцепочечным, “двухцепочечным” можно считать весь образец [48].

Целостность. Для определения целостности ДНК обычно используют гель-электрофорез и анализ методом ПЦР. С помощью гель-электрофореза определяют молекулярную массу ДНК; если все полосы >30 кб, это означает, что образец ДНК не подвергся деградации [48].

Показатель целостности ДНК (DNA integrity number (DIN)). С помощью микрофлюидного электрофореза можно измерить показатель целостности ДНК, который позволяет дать количественную оценку целостности. Если значение $\text{DIN} >7$, то ДНК хорошего качества [48].

Чистота. ДНК имеет максимальное поглощение приблизительно при 260 нм, а белки ~ 280 нм. Загрязняющие вещества, такие как ЭДТА, углеводы и фенол, имеют максимальное поглощение при длине волны ~ 230 нм. Следовательно, соотношения

поглощения $\text{A}_{260}/\text{A}_{280}$ и $\text{A}_{260}/\text{A}_{230}$ показывают степень чистоты НК. Образец ДНК считается чистым, если соотношение $\text{A}_{260}/\text{A}_{280}$ составляет от 1,8 до 2,0, а соотношение $\text{A}_{260}/\text{A}_{230} >2,0$. Вместе с тем, образец ДНК с более низким отношением $\text{A}_{260}/\text{A}_{230}$ ($1,7 \leq \text{A}_{260}/\text{A}_{230} < 2,0$) также считается пригодным для использования в молекулярно-биологических экспериментах. Концентрация ДНК (мкг/мл) рассчитывается как $50 \times \text{OD}_{260}$ образца [48].

Для количественной оценки вкДНК наиболее часто используют количественную ПЦР и флуориметрическое определение (краситель PicoGreen и флуориметр Qubit, который наиболее широко используется для подготовки к NGS-секвенированию). Реже для количественной оценки применяется УФ-спектрофотометрия [49].

Заключение

Современный персонализированный подход в медицине тесно связан с генетическими исследованиями. Накоплено много данных, иногда противоречивых, об использовании различных биоматериалов и методов выделения и хранения ДНК для проведения генетических исследований. Международный опыт показывает, что биобанки становятся ключевыми инфраструктурами для современных генетических исследований и разработок, позволяя оперативно использовать выборки необходимого размера и широкий спектр качественного биоматериала. Качество получаемых биоматериалов и выделенной ДНК обеспечивается определенными едиными стандартами биобанкирования для сбора, пробоподготовки и хранения различных видов биоматериала и выделенной ДНК, которые публикуют в профессиональных изданиях и в виде стандартов ISO [50]. Применение регламента биобанкирования повышает, таким образом, эффективность и качество биомедицинских исследований.

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

Литература/References

- Lappalainen T, Scott AJ, Brandt M, et al. Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. *Cell*. 2019;177:70-84. doi:10.1016/j.cell.2019.02.032.
- Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. *Nature*. 2015;517:321-6. doi:10.1038/nature14192.
- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:531-48. doi:10.1038/nrclinonc.2017.14.
- Hoffmann AR, Proctor LM, Surette MG, et al. The Microbiome: The Trillions of Microorganisms That Maintain Health and Cause Disease in Humans and Companion Animals. *Vet Pathol*. 2016;53:10-21. doi:10.1177/0300985815595517.
- Liang D, Leung RKK, Guan W, et al. Involvement of gut microbiome in human health and disease: Brief overview, knowledge gaps and research opportunities. *Gut Pathog*. 2018;10:3. doi:10.1186/s13099-018-0230-4.
- Anhê FF, Varin TV, Le Barz M, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Curr Obes Rep*. 2015;4(4):389-400. doi:10.1007/s13679-015-0172-9.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Heal Dis*. 2015;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191.
- Chen J, Domingue JC, Sears CL. Microbiota dysbiosis in select human cancers: Evidence of association and causality. *Semin Immunol*. 2017;32:25-34. doi:10.1016/j.smim.2017.08.001.
- Drapkina OM, Kaburova AN. Gut microbiota composition and metabolites as the new determinants of cardiovascular pathology

- development. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2020;16(2):277-285. (In Russ.) Драпкина О. М., Кабурова А. Н. Состав и метаболизм кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(2):277-285. doi:10.20996/1819-6446-2020-04-02.
10. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, et al. DNA sequencing at 40: Past, present and future. *Nature.* 2017;550:345-53. doi:10.1038/nature24286.
11. Doludin YV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Current best practices and biobanking recommendations. *Russ Clinical Laboratory Diagnostics.* 2019;64(12):769-76. (In Russ.) Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Покровская М. С. Современные передовые практики и рекомендации по биобанкированию. Клиническая Лабораторная Диагностика. 2019;64(12):769-76. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776.
12. Anisimov SV, Glotov AS, Granstrem OK, et al. Biobanks and biomedical progress. *Proceedings of scientific works.* ed. by Anisimov SV. St. Petersburg: Svoyo izdatel'stvo. 2018. p. 225. (In Russ.) Анисимов С. В., Глотов А. С., Гранстрем О. К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины: Сб. научн. тр. под ред. С. В. Анисимова. Санкт-Петербург: Свое издательство, 2018. с. 225. ISBN 978-5-4386-1648-1.
13. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreserv Biobank.* 2020; Oct 15. doi:10.1089/bio.2020.0049.
14. Nasarabadi S, Hogan M, Nelson J. Biobanking in Precision Medicine. *Curr Pharmacol Reports.* 2018;4:91-101. doi:10.1007/s40495-018-0123-8.
15. Gillespie K, Luft H, Hernandez Y, et al. Patient Views on the Use of Personal Health Information and Biological Samples for Biobank Research. *J Patient-CENtered Res Rev.* 2017;4:171. doi:10.17294/2330-0698.1516.
16. Gaziano JM, Concato J, Brophy M, et al. Million Veteran Program: A mega-biobank to study genetic influences on health and disease. *J Clin Epidemiol.* 2016;70:214-23. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.09.016.
17. Chen WC, Kerr R, May A, et al. The Integrity and Yield of Genomic DNA Isolated from Whole Blood Following Long-Term Storage at -30°C. *Biopreserv Biobank.* 2018;16:106-13. doi:10.1089/bio.2017.0050.
18. Bulla A, De Witt B, Ammerlaan W, et al. Blood DNA Yield but Not Integrity or Methylation Is Impacted after Long-Term Storage. *Biopreserv Biobank.* 2016;14:29-38. doi:10.1089/bio.2015.0045.
19. Björkstén J, Enroth S, Shen Q, et al. Stability of Proteins in Dried Blood Spot Biobanks. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16:1286-96. doi:10.1074/mcp.RA117.000015.
20. Gallego PF, Ortega-Pinazo J, Martinez B, et al. On the Use of Buffy or Whole Blood for Obtaining DNA of High Quality and Functionality: What Is the Best Option? *Biopreserv Biobank.* 2019;17(6):577-82. doi:10.1089/bio.2019.0024.
21. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature.* 2018;562:203-9. doi:10.1038/s41586-018-0579-z.
22. Bronkhorst AJ, Aucamp J, Pretorius PJ. Cell-free DNA: Preanalytical variables. *Clin Chim Acta.* 2015;450:243-53. doi:10.1016/j.ccca.2015.08.028.
23. Kang Q, Henry NL, Paoletti C, et al. Comparative analysis of circulating tumor DNA stability In K3EDTA, Streck, and CellSave blood collection tubes. *Clin Biochem.* 2016;49:1354-60. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.03.012.
24. Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Guidelines for the preanalytical conditions for analyzing circulating cell-free DNA. *Clin Chem.* 2019;65:623-33. doi:10.1373/clinchem.2018.298323.
25. Rubicz R, Zhao S, Wright JL, et al. Gene expression panel predicts metastatic-lethal prostate cancer outcomes in men diagnosed with clinically localized prostate cancer. *Mol Oncol.* 2017;11:140-50. doi:10.1002/1878-0261.12014.
26. Risberg B, Tsui DWY, Biggs H, et al. Effects of Collection and Processing Procedures on Plasma Circulating Cell-Free DNA from Cancer Patients. *J Mol Diagnostics.* 2018;20:883-92. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.07.005.
27. Wu WK, Chen CC, Panyod S, et al. Optimization of fecal sample processing for microbiome study — The journey from bathroom to bench. *J Formos Med Assoc.* 2019;118:545-55. doi:10.1016/j.jfma.2018.02.005.
28. Fouhy F, Deane J, Rea MC, et al. The Effects of Freezing on Faecal Microbiota as Determined Using MiSeq Sequencing and Culture-Based Investigations. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119355. doi:10.1371/journal.pone.0119355.
29. Choo JM, Leong LE, Rogers GB. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. *Sci Rep.* 2015;5:16350. doi:10.1038/srep16350.
30. Tedjo DI, Jonkers DMAE, Savelkoul PH, et al. The effect of sampling and storage on the fecal microbiota composition in healthy and diseased subjects. *PLoS One.* 2015;10:e0126685. doi:10.1371/journal.pone.0126685.
31. Reck M, Tomasch J, Deng Z, et al. Stool metatranscriptomics: A technical guideline for mRNA stabilisation and isolation. *BMC Genomics.* 2015;16:494. doi:10.1186/s12864-015-1694-y.
32. Hale VL, Tan CL, Knight R, et al. Effect of preservation method on spider monkey (*Ateles geoffroyi*) fecal microbiota over 8 weeks. *J Microbiol Methods.* 2015;113:16-26. doi:10.1016/j.mimet.2015.03.021.
33. Sinha R, Chen J, Amir A, et al. Collecting fecal samples for microbiome analyses in epidemiology studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:4-16. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0951.
34. Abrahamson M, Hooker E, Ajami NJ, et al. Successful collection of stool samples for microbiome analyses from a large community-based population of elderly men. *Contemp Clin Trials Commun.* 2017;7:158-62. doi:10.1016/j.conctc.2017.07.002.
35. Anderson EL, Li W, Klitgord N, et al. A robust ambient temperature collection and stabilization strategy: Enabling worldwide functional studies of the human microbiome. *Sci Rep.* 2016;6:31731. doi:10.1038/srep31731.
36. Jha AR, Davenport ER, Gautam Y, et al. Gut microbiome transition across a lifestyle gradient in Himalaya. *PLoS Biol.* 2018;16:1-30. doi:10.1371/journal.pbio.2005396.
37. Ma Y, Chen H, Lei R, et al. Biobanking for human microbiome research: promise, risks, and ethics. *Asian Bioeth Rev.* 2017;9:311-24. doi:10.1007/s41649-017-0033-9.
38. Ali N, Rampazzo R de CP, Costa ADT, et al. Current Nucleic Acid Extraction Methods and Their Implications to Point-of-Care Diagnostics. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-13. doi:10.1155/2017/9306564.
39. Volckmar AL, Sülthmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications. *Genes Chromosom Cancer.* 2018;57:123-39. doi:10.1002/gcc.22517.
40. Bag S, Saha B, Mehta O, et al. An Improved Method for High Quality Metagenomics DNA Extraction from Human and Environmental Samples. *Sci Rep.* 2016;6:26775. doi:10.1038/srep26775.

41. Lim MY, Song EJ, Kim SH, et al. Comparison of DNA extraction methods for human gut microbial community profiling. *Syst Appl Microbiol.* 2018;41:151-7. doi:10.1016/j.syapm.2017.11.008.
42. Mackenzie BW, Waite DW, Taylor MW. Evaluating variation in human gut microbiota profiles due to DNA extraction method and inter-subject differences. *Front Microbiol.* 2015;6:1-11. doi:10.3389/fmicb.2015.00130.
43. Gerasimidis K, Bertz M, Quince C, et al. The effect of DNA extraction methodology on gut microbiota research applications. *BMC Res Notes.* 2016;9:365. doi:10.1186/s13104-016-2171-7.
44. Stinson LF, Keelan JA, Payne MS. Comparison of Meconium DNA extraction methods for use in microbiome studies. *Front Microbiol.* 2018;9:270. doi:10.3389/fmicb.2018.00270.
45. Stadlbauer V, Leber B, Lemesch S, et al. *Lactobacillus casei* Shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: A randomized pilot study. *PLoS One.* 2015;10:e0141399. doi:10.1371/journal.pone.0141399.
46. Hamad I, Ranque S, Azhar EI, et al. Culturomics and Amplicon-based Metagenomic Approaches for the Study of Fungal Population in Human Gut Microbiota. *Sci Rep.* 2017;7:16788. doi:10.1038/s41598-017-17132-4.
47. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000182. doi:10.1136/bmjgast-2017-000182.
48. A guide to qualify your clinical samples [Internet]. Available from: <https://www.findmyassay.com> (03 Dec 2020).
49. Trigg RM, Martinson LJ, Parpart-Li S, et al. Factors that influence quality and yield of circulating-free DNA: A systematic review of the methodology literature. *Heliyon.* 2018;4(7):e00699. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00699.
50. ISO 20387:2018 Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. 2018. <https://www.iso.org/standard/67888.html> (03 Dec 2020).

Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные

Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н., Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д.

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России. Обнинск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания наряду с онкологическими являются ведущими причинами смертности во всем мире. Современные фармакологические методы лечения кардиомиопатий различного генеза хотя и позволяют замедлять развитие дисфункций миокарда, но имеют ограниченную эффективность у пациентов в терминальной стадии заболевания. Многие исследователи полагают, что единственным радикальным способом лечения этой патологии является трансплантация сердца. Однако нехватка доноров и высокая стоимость операции требуют тщательного отбора кандидатов на операцию. Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, на сегодняшний день альтернативным методом безоперационного восстановления функций миокарда может стать лечение стволовыми клетками. Наиболее изученным и привлекательным подходом является применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК). От кроветворных стволовых клеток, используемых в качестве поддержки кроветворения при высокодозной химиотерапии, МСК отличаются следующие особенности: выраженный трофический эффект, иммунная толерантность, способность подавлять аллореактивность и аутоиммунные конфликты. Важным этапом реализации клеточной терапии является формирование клеточного биобанка МСК. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России данный раздел работы ведется с 1984 г. На базе данной платформы выполнено значительное количество экспериментальных исследований, подтверждающих возможность клинической реализации данного подхода. В результате разработан метод получения стабильных культур МСК и кардиомиобластов из клеток костного

мозга и получены разрешительные документы на применение метода (Разрешение на применение медицинской технологии ФС № 2010/255 от 1 июля 2010 г.). В рамках научных и экспериментальных исследований ведется работа по изучению возможности использования методов клеточной терапии для преодоления антрациклиновой кардиотоксичности у онкологических больных.

Настоящий обзор посвящен некоторым вопросам возможного практического применения МСК в клинической медицине, в частности у онкологических больных в контексте кардиотоксичности и необходимости формирования клеточного биобанка для работы с МСК.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, кардиомиобласты, клеточный биобанк, антрациклины, кардиомиоциты, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 27/11-2020

Принята к публикации 14/12-2020



Для цитирования: Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н., Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д. Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(6):2733. doi:10.15829/1728-8800-2020-2733

Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data

Gritsova L. Yu., Popovkina O. E., Dukhova N. N., Politiko O. A., Yuzhakov V. V., Lepekina L. A., Kalsina S. Sh., Ivanov S. A., Kaprin A. D.
A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the National Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia.

Cardiovascular diseases, along with cancer, are the leading causes of death worldwide. Although modern pharmacological treatment of various cardiomyopathies can slow the development of myocardial

dysfunction, they have limited effectiveness in patients with end-stage disease. Many researchers believe that heart transplantation is the only radical treatment in this case. However, the lack of donors and the high

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n-dukhova@mail.ru

тел: +7 (960) 522-36-74

[Гривцова Л. Ю. — д.б.н., зав. отделом лабораторной медицины, ORCID: 0000-0001-9103-9688, Поповкина О. Е. — к.м.н., зав. отделом фотодинамической диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-8674-8575, Духова Н. Н. — н.с. лаборатории клинической иммунологии, ORCID: 0000-0002-7186-8531, Политико О. А. — м.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0003-3752-6383, Южаков В. В. — к.м.н., зав. лабораторией радиационной патоморфологии, ORCID: 0000-0002-2854-6289, Лепехина Л. А. — к.б.н., в.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0002-6583-2073, Кальсина С. Ш. — к.б.н., с.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0002-6668-3559, Иванов С. А. — д.м.н., профессор РАН, директор, ORCID: 0000-0001-7689-6032, Каприн А. Д. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8784-8415].

operation cost require careful selection of surgical candidates. With the introduction of molecular and cell biology into medical practice, today, stem cell therapy can become an alternative method of non-surgical restoration of myocardial functions. The most studied and attractive is the use of mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs differ from hematopoietic stem cells used as support for hematopoiesis in high-dose chemotherapy by the following features: pronounced trophic effect, immune tolerance, the ability to suppress alloreactivity and autoimmune disorders. An important stage in the implementation of cell therapy is the creation of a cell biobank of MSCs. In A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, this work has been carried out since 1984. A significant number of experimental studies have been carried out, confirming the possibility of clinical implementation of this approach. A method for obtaining stable cultures of MSCs and cardiomyoblasts from bone marrow cells was developed and approvals were obtained. Experimental studies of cell therapy are also being conducted to overcome anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients.

This article is devoted to practical application of MSC-based therapy, in particular, in cancer patients with cardiotoxicity, as well as to the issues of creating a cell biobank for treatment with MSCs.

Key words: mesenchymal stem cells, cardiomyoblasts, cell biobank, anthracyclines, cardiomyocytes, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

Grivtsova L. Yu. ORCID: 0000-0001-9103-9688, Popovkina O. E. ORCID: 0000-0002-8674-8575, Dukhova N. N.* ORCID: 0000-0002-7186-8531, Politiko O. A. ORCID: 0000-0003-3752-6383, Yuzhakov V. V. ORCID: 0000-0002-2854-6289, Lepekhina L. A. ORCID: 0000-0002-6583-2073, Kalsina S. Sh. ORCID: 0000-0002-6668-3559, Ivanov S. A. ORCID: 0000-0001-7689-6032, Kaprin A. D. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

*Corresponding author: n-dukhova@mail.ru

Received: 05/11-2020

Revision Received: 27/11-2020

Accepted: 14/12-2020

For citation: Grivtsova L. Yu., Popovkina O. E., Dukhova N. N., Politiko O. A., Yuzhakov V. V., Lepekhina L. A., Kalsina S. Sh., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2733. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2733

МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — мультипотентные стволовые клетки, играющие важную роль во многих биологических процессах в организме млекопитающих и в первую очередь обеспечивающие резерв для восстановления органов и тканей взрослого организма в результате различных повреждений. МСК характеризуются высоким пролиферативным потенциалом, способностью к самообновлению, а также способностью к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях [1]. При определенных условиях МСК способны дифференцироваться также во многие другие типы клеток мезодермального, эктодермального и энтодермального происхождения, включая эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гепатоциты и нейральные клетки. Трансплантируемые МСК способны не только напрямую замещать поврежденные клетки, но и изменять клеточное микроокружение путем секреции различных факторов. Они служат важнейшим источником факторов роста и цитокинов, принимающих участие в регуляции регенерации тканей. Еще одним важным свойством МСК является их способность к направленной миграции в зону повреждения [2].

Считается, что в случае травматического воздействия происходит мобилизация МСК из мест их хоуминга (периваскулярные пространства), подобно гемопоэтическим стволовым клеткам. Далее МСК активируются и создают регенеративное микроокружение, секретируя биологически активные молекулы и регулируя местный иммунный ответ

в месте локального повреждения, что дает основание рассматривать их как своего рода “*in vivo* аптеки” [3].

В мировой литературе имеются публикации о возможности терапевтического эффекта МСК при болезни Крона, острой реакции “трансплантат против хозяина” и остром инфаркте миокарда, апластической анемии, остеоартрите, системной красной волчанке, сахарном диабете и других состояниях [4-8].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России с (далее МРНЦ) конца 80-х гг ведется работа по изучению МСК, полученных из костного мозга человека и животных (крысы, мыши). Проводится изучение терапевтического потенциала МСК при различных патологических состояниях, а также механизмов регуляции стволовых клеток в системах клеточного обновления в интактном и облученном организмах [9, 10].

Технологически получение МСК неразрывно связано с биобанком, поскольку на этапе получения первичной культуры (2-3 пассажа культивируемых клеток) она должна быть заморожена, а в дальнейшем при запросе извлекается из хранилища и наращивается до необходимого объема. Клеточный банк МСК позволяет использовать эти клетки с терапевтической целью без повторной пункции. МСК, полученные из образца одного и того же донора, обеспечивают достаточное количество клеточного материала для 5-7 повторных использований.

ПАСПОРТ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ № _____

1. Данные пациента:

ФИО: _____
 ВОЗРАСТ: _____
 НАЗВАНИЕ НАПРАВЛЯЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ: _____
 НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: _____

2. Характеристика клеточного материала:

ИСТОЧНИК	Костный мозг человека
МАТЕРИАЛ	Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга человека
ПАССАЖ (1-5)	4
НОМЕР ПРОТОКОЛА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ	
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК	200 × 10 ⁶ клеток
СОДЕРЖАНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КЛЕТОК, %	97 %
НОСИТЕЛЬ (ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА)	Физиологический раствор, содержащий 10 ед/мл гепарина
ОБЪЕМ, мл	200 мл
pH (7,0-7,4)	7,0

3. Сведения о стерильности:

НАИМЕНОВАНИЕ	РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	РЕЗУЛЬТАТ
Стерильность в отношении бактерий	Бактерии в препарате отсутствуют	Подтверждено
Стерильность препарата в отношении микроскопических грибов	Микроскопические грибы в препарате отсутствуют	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса гепатита В	ДНК вируса гепатита В в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках РНК вируса гепатита С	РНК вируса гепатита С в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках провирусной ДНК вируса иммунодефицита человека 1-го типа	Провирусная ДНК вируса иммунодефицита человека 1-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках провирусной ДНК вируса иммунодефицита человека 2-го типа	Провирусная ДНК вируса иммунодефицита человека 2-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса простого герпеса 1-го типа	ДНК вируса простого герпеса 1-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса простого герпеса 2-го типа	ДНК вируса простого герпеса 2-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК цитомегаловируса	ДНК цитомегаловируса в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК токсоплазмы	ДНК токсоплазмы в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК микоплазмы	ДНК микоплазмы в клетках отсутствует	Подтверждено

4. Иммунофенотипирование:

МАРКЕР	% ЭКСПРЕССИИ
CD105	89%
CD45	4%
CD14	3,5%
CD44	90,6%
CDw90	84,4%
CD34	0,2%
CD117	0,9%
CD116	95%
CD13	91,1%
CD73	88,7%

5. Цитогенетическое исследование:

НОМЕР ПАССАЖА	МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ	КАРИОТИП	% ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ (РЕФЕРЕНСНОЕ ЗНАЧЕНИЕ)	% ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ	РЕЗУЛЬТАТ
4	Цитогенетическое исследование культуры МСК	2n: 87 ± 7% 4n: 13 ± 7%	< 2,5%	1,5 ± 0,2%	Культура содержит в основном диплоидные клетки без хромосомных aberrаций

Срок годности препарата: 4-6 часов с момента выдачи при температуре хранения от +18°C до +20°C.

ДАТА: _____ ВРЕМЯ ВЫДАЧИ ПРЕПАРАТА: _____

Ответственный врач-лаборант

ФИО, подпись: _____

Заведующий лабораторией

ФИО, подпись: _____

Печать учреждения

Рис. 1 Пример паспорта клеточной линии.

В связи с этим на первом этапе поисково-исследовательской работы на базе подразделения биобанка МРНЦ был сформирован клеточный банк костномозговых МСК. Биобанк отвечает всем установленным правовым требованиям к организации и деятельности биобанков и правилам хранения биологического материала и клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов. Биобанк МРНЦ располагает необходимым современным оборудованием и высокопрофессиональным коллективом, прошедшим необходимое обучение. Для реализации наиболее эффективной и безопасной работы биобанка разработаны и утверждены необходимые стандартные операционные процедуры по учету и регистрации размещенных на хранении образцов. Помещение биобанка соответствует предъявляемым санитарным нормам. Строго соблюдается регламент по условиям хранения с фиксацией аварийных ситуаций. Сбор и хранение любой информации в отношении доноров и пациентов ведется согласно регламенту о защите персональных данных.

МСК получали по стандартной методике [11]. Для перевода МСК в дифференцировку в направлении кардиомиоцитов использовали метод воздействия демитилирующим агентом — 5-азаци-

дином — в следующей модификации: к концу 3-х сут. во флаконы с клетками вносят 5-азациитидин в конечной концентрации 3мМ на 24 ч, после чего меняют среду и продолжают культивирование со сменой среды. Аналогичная работа велась и с исходным костным мозгом крыс линии Вистар. На этапе получения первичной культуры каждый образец МСК тщательно исследовали на соответствие стандартному паспорту культуры (эффективность колониеобразования, морфология, иммунофенотип, кариотип, способность к дифференцировке по 3-м направлениям, стерильность, апиногенность, жизнеспособность); при несоответствии хотя бы одному из признаков образец выбраковывали и утилизировали. На рисунке 1 приведен пример паспорта клеточной линии. Для замораживания и последующего хранения МСК (по 10⁷ клеток в каждой криопробирке, объем — 1,6 мл), в качестве криопротектора использовали диметилсульфоксид в концентрации 10%. МСК хранятся в жидком азоте при температуре -196°С. Все образцы, размещенные на хранение, имеют уникальную маркировку, сведения о каждом образце заносятся в базу данных и дублируются в регистрационном журнале. Также фиксируются все случаи использования образцов для размораживания и последую-

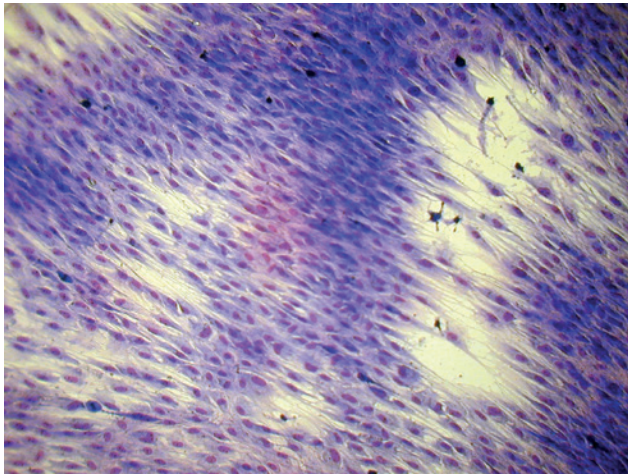


Рис. 2.1 Культура недифференцированных костномозговых МСК человека (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение x200).

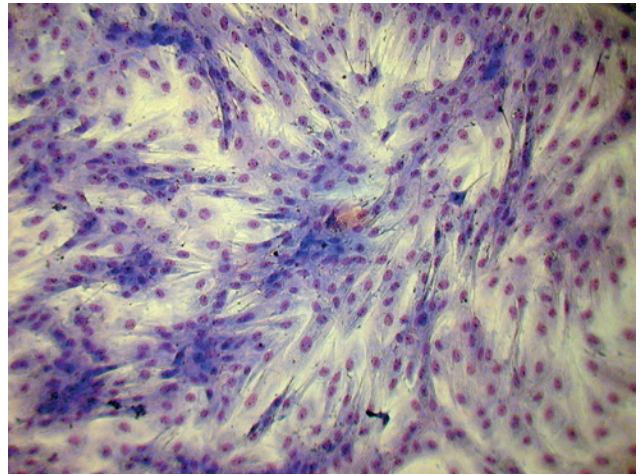


Рис. 2.2 Культура костномозговых МСК человека дифференцированных в кардиомиобласты (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение x200).

щего культивирования. Размораживание криоконсервированных образцов проводится на водяной бане при температуре $+40^{\circ}\text{C}$. Поскольку клетки после размораживания не трансплантируются сразу пациенту, а наращиваются до необходимого объема, то необходимости в отмывании полученной после размораживания клеточной суспензии от диметилсульфоксида нет. Для контроля сохранения биологических характеристик и выживаемости после процедуры замораживания и размораживания образец оценивается по изменению величины эффективности колониеобразования методами кариотипирования (инкубация делящихся клеток с колхицином и получение метафазных пластинок для микроскопии хромосом, подсчет и выявление возможных aberrаций) и проточной цитофлюорометрии (с применением моноклональных антител оценивается экспрессия поверхностных маркеров). Кроме того, он тестируется на апириногенность и в динамике оценивается количество жизнеспособных клеток в культуре с применением методов проточной цитометрии на основании красителя 7-AAD.

Клеточный банк МСК периодически пополняется свежими образцами, неиспользованные аликвоты 10-летней давности (в т.ч. и персональные) утилизируются. Часть образцов является аутологичными (именными) и их использование возможно только с разрешения донатора, а часть — добровольная донация образцов костного мозга для биобанка. На данный момент в клеточном банке МРНЦ находятся на сохранении образцы от 160 доноров, из которых 773 аликвоты — это недифференцированные МСК и 25 аликвот — первичные культуры МСК, дифференцированных в кардиомиобласты (рисунки 2.1, 2.2).

С применением образцов данного банка клеток было проведено значительное количество исследований.

Представлены результаты системных трансплантаций кардиомиобластов, выращенных из аутологичных или аллогенных костномозговых МСК при проведении комплексной терапии поздних лучевых поражений сердца, развившихся у 16 пациентов после дистанционной лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина или рака молочной железы. В результате установлено, что клеточная терапия резко улучшала эффективность лекарственного лечения, которое ранее было единственным способом терапии лучевых поражений жизненно важных органов. Клинический эффект такой комплексной терапии уже в первый год наблюдения за пациентками проявлялся в уменьшении степени выраженности сердечной недостаточности и улучшении качества их жизни при отсутствии прогрессирования основного заболевания (лимфома Ходжкина и рак молочной железы) [12].

Продемонстрированы возможность, безопасность и эффективность применения костномозговых МСК банка МРНЦ при язвенном колите и болезни Крона [13]. Установлено, что комбинированная клеточная и антицитокиновая терапия болезни Крона с перианальными поражениями достоверно способствует более частому и длительному закрытию простых свищей по сравнению с антибиотиками/иммуносупрессорами [14, 15]. Кроме того показано, что трансплантация МСК способствует поддержанию более длительной клинической ремиссии у больных с люминальной формой болезни Крона по сравнению с группой больных, страдающих язвенным колитом [16, 17]. С применением культуры костномозговых МСК банка МРНЦ разработан клеточный способ лечения цирроза печени, получен патент на изобретение (RU 2593007 C1, 27.07.2016).

Проводится экспериментальное изучение влияния МСК в модели сочетанной трансплантации МСК и гемопоэтических стволовых кроветвор-

ных клеток на эффективность репарации кровотока при использовании сублетальных доз циклофосфана [18]. На экспериментальных моделях ведутся работы по оценке эффективности и безопасности применения МСК в отношении миоидистрофий различного генеза [19].

В настоящее время продолжается углубленная работа по изучению возможности применения МСК при кардиотоксичности у онкологических больных. Кардиотоксичность является серьезным побочным эффектом применения препаратов антрациклинового ряда, обуславливая повышенный риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных. Современные фармакологические методы лечения кардиомиопатий различного генеза хотя и позволяют замедлять развитие дисфункций миокарда, но имеют ограниченную эффективность у пациентов с терминальной стадией болезни. Многие исследователи полагают, что единственным радикальным способом лечения этой патологии является трансплантация сердца [20]. Достаточно серьезными препятствиями к трансплантации является нехватка доноров и высокая стоимость операции. Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, на сегодняшний день альтернативным методом безоперационного восстановления сердца может стать лечение стволовыми клетками. Наиболее изученным и привлекательным является применение именно МСК.

Клеточные технологии при изучении кардиотоксичности противоопухолевой терапии в настоящее время развиваются по следующим направлениям:

1. Изучение возможности возникновения кардиотоксических эффектов на культурах различных видов стволовых клеток — гемопоэтических, мезенхимальных и дифференцированных, региональных.
2. Изучение безопасности введения стволовых клеток — исключение прогрессирования или возникновения опухолевого заболевания.
3. Оценка влияния применения различных типов стволовых клеток и путей их введения на сердечно-сосудистую систему [21–23].

Механизмы репарации миокарда стволовыми клетками достаточно хорошо изучены и включают:

- трансдифференцировку стволовых клеток в новые кардиомиоциты и сосудистые клетки,
- ингибирование апоптоза,
- мобилизацию эндогенных клеточных популяций,
- торможение ремоделирования,
- неоваскуляризацию,
- паракринную сигнализацию,
- ангиогенез,
- аутокринную сигнализацию,

- повышение перфузии,
- восстановление/регенерацию поврежденных тканей,
- улучшение насосной функции левого желудочка [24–27].

С учетом данных литературы [28–30] в МРНЦ под руководством профессора А. Г. Конопляникова была разработана модель кардиомиодистрофии, индуцированная противоопухолевым препаратом антрациклинового ряда — адриамицином. Проведен ряд экспериментов по изучению эффективности введения МСК лабораторным животным (крысы линии Вистар и мыши-гибриды (СВА×С57BL/6) F₁). Было показано, что при внутривенном введении МСК на фоне внутрибрюшинного введения адриамицина в общей дозе 10 мг/1 кг массы тела через 2 нед. от введения МСК наблюдается частичное восстановление поперечной исчерченности и миофибриллярной структуры мышечных волокон. В субэпикардальных зонах левого и правого желудочков определяются изменения со стороны микроциркулярного русла и в периваскулярной строме. Вокруг капилляров отмечается повышенное содержание перицитов и определяются группы активно-пролиферирующих клеток как в просвете капилляров, так и в интерстициальном пространстве. Таким образом, в группе животных получавших адриамицин+ксеногенные МСК, репаративные изменения в миокарде были более выраженными в сравнении с животными, которым вводился только адриамицин [11].

С целью воспроизводимости опыта данные результаты были повторены нами в опытах на мышках с применением препарата доксорубицин. Эксперимент проведен на 5 группах мышей-гибридов (СВА×С₅₇BL₆) F₁, четыре опытные группы: 1, 2 группы — доксорубицин в дозе 2 мг и 5 мг, соответственно, 3 группа-доксорубицин 2 мг + МСК в последний день введения доксорубицина, 4 группа — доксорубицин 5 мг + МСК до начала введения доксорубицина, и одна — контрольная (животным вводили соответствующий по кратности и объему физиологический раствор). Все исследования на животных проводились с соблюдением норм гуманного обращения с лабораторными животными, а также опираясь на Европейскую конвенцию о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Через 2 нед. от начала опыта животных декапитировали под нембуталовым наркозом и проводили тщательное исследование внутренних органов. Согласно полученным данным, масса тела, масса сердца и диаметр кардиомиоцитов мышей, получивших МСК превентивно, были достоверно выше в сравнении с остальными опытными группами и близки к показателям контрольной группы. Результаты проведенного гистопатологическо-

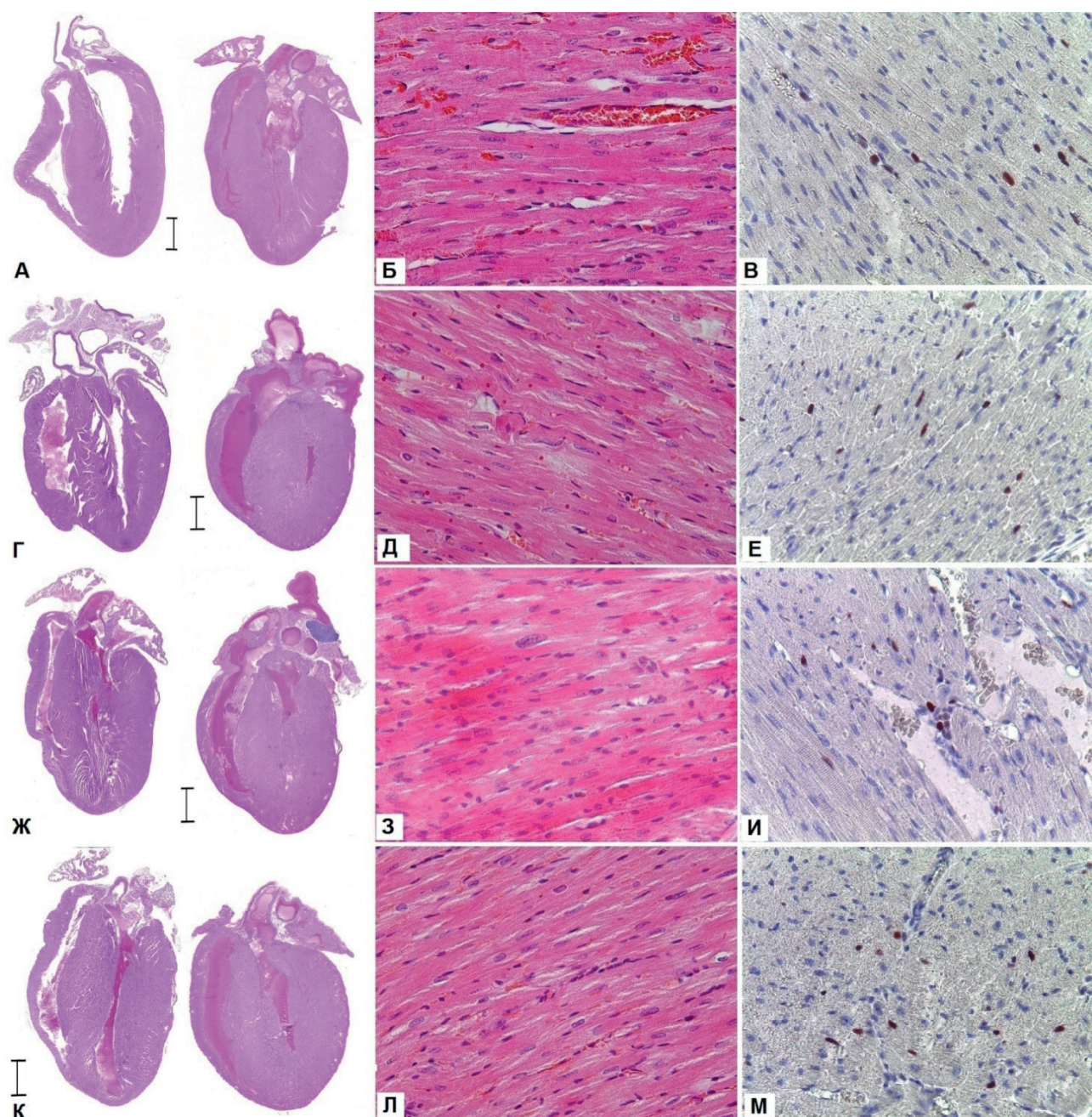


Рис. 3 Морфология миокарда мышей, получавших доксорубицин и мезенхимальные стромальные клетки человека. А-В — контроль без воздействия; Г-Е — введение доксорубицина из расчета 2 мг/кг массы тела 3 раза/нед. в течение 3-х нед.; Ж-И — введение МСК однократно внутривенно в количестве 2,5 млн клеток в день последнего введения доксорубицина; К-М — введение доксорубицина из расчета 5 мг/кг массы тела 3 раза/нед. в течение 3-х нед. с превентивным введением МСК в количестве 2,5 млн клеток в день первого введения доксорубицина. А, Б, Г, Д, Ж, З, К, Л — окрашивание гематоксилином и эозином; В, Е, И, М — иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA (proliferating cell nuclear antigen): ядра пролиферирующих клеток окрашены в красно-коричневый цвет, аминэтилкарбазол, докрасивание гематоксилином. А, Г, Ж, К — продольные срезы сердца мышей, вертикальные масштабные линии =1 мм; Б, В, Д, Е, З, И, Л, М $\times 180$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

го исследования (рисунок 3), показали, что через неделю после окончания введения доксорубицина в миокарде подопытных животных всех групп регистрируются разной степени выраженности альтернативные изменения, характерные для формирования острой токсической миокардиодистрофии. При этом отчетливых признаков активации

восстановительных процессов в миокарде мышей, получавших МСК человека после окончания введения доксорубицина, не выявлено.

У мышей опытной группы, которым вводили доксорубицин в дозе 5 мг/кг — 3 раза/нед. — 21 д + МСК до первого введения, зафиксирована нормализация гистоархитектуры мышечной ткани

Таблица 1

Диагностический мониторинг показателей кардиотоксичности

№	Процедура	После 1-6 цикла ХТ	Через 2 мес.	Через 4 мес.	Через 6 мес.
	Этапы				
1	ЭКГ	+	+	+	+
2	ЭхоКГ (GLS)	+	+	-	+
3	Холтеровское мониторирование ЭКГ	+	+	-	+
4	ОФЭКТ миокарда с Tc99	+	+	+	+
5	Т6МХ	+	+	+	+
6	ШОКС	+	+	+	+
7	Анализ крови на кардиомаркеры	+	+	+	+

Примечание: ОФЭКТ миокарда с Tc99 — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с технецием 99, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ (GLS) — ультразвуковое исследование с определением глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении (Global Longitudinal Strain).

Таблица 2

Химиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями

Онкологическое заболевание	Схема химиотерапии
Рак молочной железы	T2-4N1-2, стадии IIb, IIIa — 6 циклов неoadъювантной ПХТ: доксорубин 50 мг/м ² , доцетаксел 75 мг/м ² каждые 21 день.
Рак предстательной железы	При впервые выявленном метастатическом раке предстательной железы — T3-4N0-1 M 0-1- гормонотерапия дегареликс (120 мг 1 введ., далее 80 мг п/к 1 раз/28 дней) 6 циклов ХТ: доцетаксел, 75 мг/м ² каждые 21 день в/в. При кастрационном рефрактерном раке T3-4N0-1 M 0-1- 6 циклов ХТ: доцетаксел, 75 мг/м ² каждые 21 день в/в, преднизолон 10 мг ежедневно.
Рак мочевого пузыря	T3-4N0-1M0-1 — 6 циклов ХТ: гемцитабин 1000 мг/м ² , цисплатин 70 мг/м ² .
Лимфома Ходжкина	4 цикла ХТ каждые 21 день: винорельбин 20 мг/м ² , гемцитабин 800 мг/м ² , инфосамид 2000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² , цитарабин 2 г/м ² , этопозид 100 г/м ² , карбоплатин 400 мг/м ² , преднизолон 100 мг, дексаметазон 40 мг.
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	4 цикла ХТ каждые 21 день: ритуксимаб 375 мг/м ² , этопозид 50 г/м ² , доксорубин 10 мг/м ² , винкристин 0,4 мг/м ² , циклофосфан 750 мг, преднизолон 100 мг.
Рак почки	T3-4N0-1 M 0-1: сунитиниб 50 мг 1 раз/день — 4 нед., рецикл через 2 нед., сорафениб 800 мг 1 раз/день.

Примечание: ПХТ — полихимиотерапия, ХТ — химиотерапия.

Таблица 3

Динамика перфузии и функциональных показателей по данным ОЭКТ миокарда (n=22)*

Показатели	Контрольные сроки			
	Исходно	Через 2 мес.	Через 4 мес.	Через 6 мес.
КСО, мл	57 (50-73)	57 (43-67) (p>0,05)	57,5 (42-64)**	53 (46-61)**
КДО, мл	103,5 (88-120)	98,5 (85-123) (p>0,05)	96 (79-118)**	95 (65-119)**
ФВ левого желудочка, %	42,5 (41-44)	43 (42-45) (p>0,05)	45 (44-46)**	46 (44-47)**
Снижение перфузии, %	29 (24-40)	27,5 (22-34) (p>0,05)	25 (21-34)**	24 (21-31)**
Число сегментов со сниженной перфузией	5 (3-5)	4 (2-5) (p>0,05)	4 (2-4)**	4 (2-4)**

Примечание: * — медианные значения показателей, в скобках указаны 25-й-75-й проценти, ** — p<0,05 различие между исходным и контрольным значением статистически достоверно; ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО — конечный систолический объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

и активации пролиферативной активности стромальных клеток, что свидетельствует о положительном влиянии превентивной трансплантации МСК человека на активацию репаративных процессов в миокарде при антрациклиновой кардиомиопатии.

Основываясь на предыдущих многолетних исследованиях по применению трансплантации МСК, дифференцированных в кардиомиобла-

сты, пациентам с различными кардиомиопатиями, приведшими к развитию хронической сердечной недостаточности в МРНЦ был разработан внутривенный протокол по использованию МСК при кардиотоксической химиотерапии. Определен алгоритм диагностических мероприятий и сопроводительной кардиотропной медикаментозной терапии. Отобраны наиболее информативные биохимические тесты: креатинкиназа-МВ, тропо-

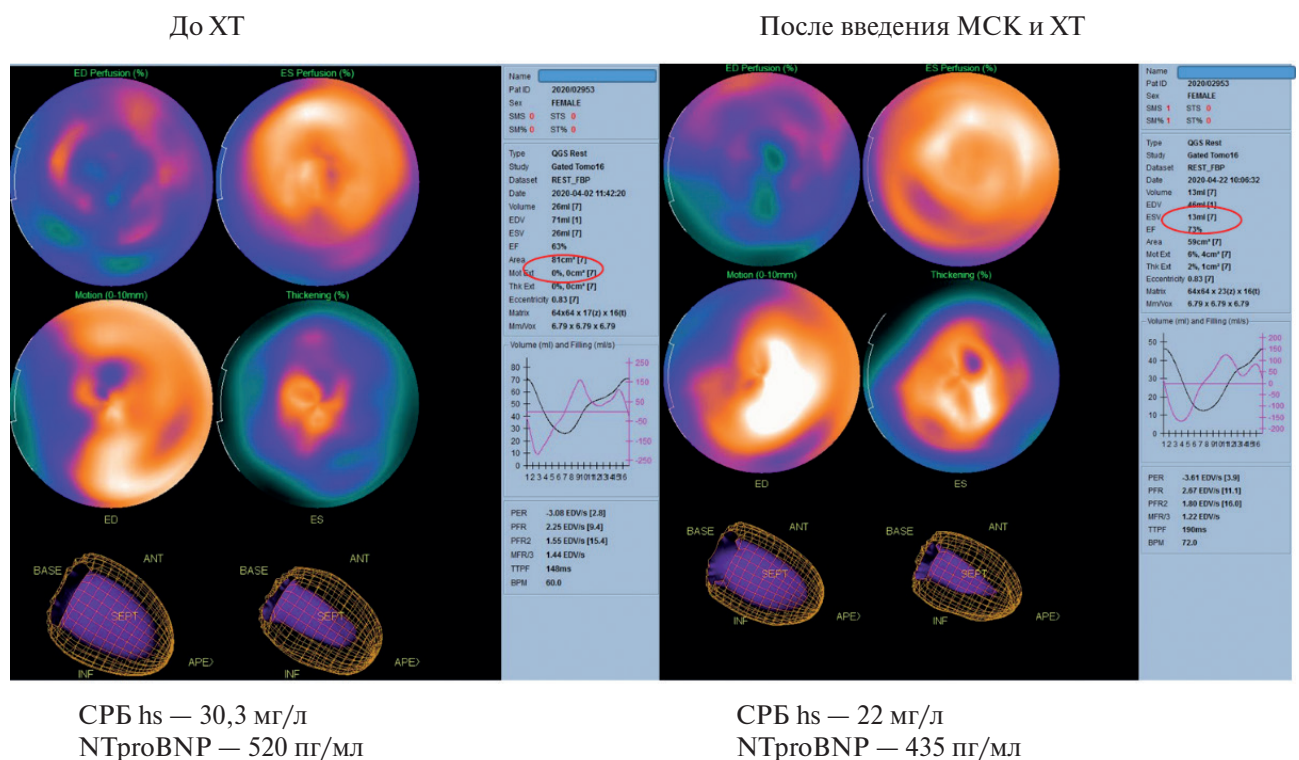


Рис. 4 Динамика показателей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с 99 МТС-метоксиизобутилизонитрилом и кардиомаркеров у пациентки с диагнозом: Рак прямой кишки cT4aN1aM1a, стадия IVA, ПХТ по схеме FOLFOX. Примечание: ХТ — химиотерапия, ПХТ — полихимиотерапия, CRP hs — высокочувствительный С-реактивный белок, NTproBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

нин I, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, высокочувствительный С-реактивный белок, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (таблица 1).

В рамках утвержденного государственного задания, согласно разрешительным документам за период с 2010 по 2015гг проведено обследование и лечение 22 пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций (таблица 2). Все пациенты получали химиотерапевтическое лечение основного заболевания, на фоне которого возможно возникновение кардиотоксических эффектов.

Пациентам после предварительного комплексного обследования, при котором выявлены структурно-функциональные изменения миокарда до начала химиотерапии, проведена превентивная клеточная терапия.

Обнаружено положительное влияние введения кардиомиобластов на функцию миокарда, при этом прогрессирования основного заболевания не отмечается (таблица 3, рисунок 4). Следует отметить, что во вводимой культуре клеток кардиомиобласты находятся вместе с недифференцированными МСК. По данным многих исследователей именно такое сочетание дает наибольший регенеративный эффект [31-33].

Наблюдение продолжается, проводятся контрольные обследования данных пациентов. Однако

уже сейчас можно сказать, что данная группа пациентов демонстрирует меньшую степень выраженности кардиотоксических эффектов, при этом у части пациентов структурно-функциональные показатели лучше, чем до начала противоопухолевого лечения.

Заключение

Необходимой платформой для проведения экспериментальных и клинических исследований регенеративного потенциала МСК является клеточный биобанк. Использование ресурса клеточного биобанка МСК позволяет проводить полноценные научные исследования, обеспечивая и эксперименты, и научные клинические протоколы достаточным количеством клеточного материала. При оценке возможной роли МСК в случае антрациклиновой кардиомиопатии результаты комплексного количественного морфофункционального анализа в эксперименте свидетельствуют о том, что в сердечной мышце животных, получивших инъекции адриамицина, терапевтический эффект введения несингенных МСК проявляется стимуляцией пролиферации как кардиомиоцитов, так и стромальных элементов с восстановлением исходной гистологической картины миокарда. У больных, получивших системное введение МСК превентивно, отмечено положительное влияние

введения кардиомиобластов на функцию миокарда, при отсутствии прогрессирования основного заболевания, что позволяет рассматривать метод клеточной терапии как один из перспективных для применения в клинической практике при комплексном лечении кардиомиопатий, и, соответ-

ственно, диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

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

Литература/References

1. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. *Stem cell Int.* 2015;628767. doi:10.1155/2015/628767.
2. Pustovalova MV, Grekhova AK, Osipov AN. Mesenchymal stem cells: effects of exposure to ionizing radiation in low doses. *Radiation biology. Radioecology.* 2018;58(4):352-62. (In Russ.) Пустовалова М.В., Грехова А.К., Осипов А.Н. Мезенхимальные стволовые клетки: эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018;58(4):352-362. doi:10.1134/S086980311804015X.
3. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):341-7. doi:10.1002/jcp.21200.
4. Caplan AI, Correa D, MD, Ph D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011;9(1):11-5. doi:10.1016/j.stem.2011.06.008.
5. Liang J, Zhang H, Wang D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut.* 2012;61:468-69. doi:10.1136/gutjnl-2011-300083.
6. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid resistant, severe, acute graft versus host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371:1579-86. doi:10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
7. Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1423-29. doi:10.1136/ard.2009.123463.
8. Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cell Therapy (Remestemcel-L, Prochymal) as a Rescue Agent for Severe Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):229-35. doi:10.1016/j.bbmt.2013.11.001.
9. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin Dembinsky A, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67:1187-94. doi:10.1001/archneurol.2010.248.
10. Konoplyannikov AG. Stem cell radiobiology. М.: Энергоатомиздат, 1984. р. 119. (In Russ.) Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. М.: Энергоатомиздат, 1984. с.119.
11. Tsyb AF, Konoplyannikov AG, Kolesnikova AI, et al. Obtaining and using cell cultures from human bone marrow mesenchymal stem cells. *Bulletin of the RAMS.* 2004;71-6. (In Russ.) Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И. и др. Получение и использование клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник РАМН.* 2004;71-6.
12. Zherbin EA, Kolesnikova AI, Konoplyannikov AG, et al. Radiosensitivity of human bone marrow stromal progenitor cells during their *in vitro* irradiation in cell suspension and the modifying effect of hypoxia. *Radiobiology.* 1979;19(2):209-13. (In Russ.) Жербин Е.А., Колесникова А.И., Конопляников А.Г. и др. Радиочувствительность стромальных клеток-предшественников костного мозга человека при их облучении *in vitro* в клеточной суспензии и модифицирующий эффект гипоксии. *Радиобиология.* 1979;19(2):209-13.
13. Kursova LV, Konoplyannikov AG, Kalsina SSh, et al. Cardiomyoblasts derived from mesenchymal stem cells in the complex treatment of radiation damage to the heart. *Radiation Biology, Radioecology.* 2017;57(1):5-11. (In Russ.) Курсова Л.В., Конопляников А.Г., Кальсина С.Ш. и др. Кардиомиобласты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, в комплексном лечении лучевых повреждений сердца. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017;57(1):5-11. doi:10.7868/S0869803117010088.
14. Knyazev OV, Konoplyannikov AG, Kagramanova AV, et al. Combination therapy of mesenchymal stromal cells and infliximab in uncomplicated (luminal) crohn disease. *Koloproktologia.* 2016;(3):24-30. (In Russ.) Князев О.В., Конопляников А.Г., Каграманов А.В. и др. Комбинированное применение мезенхимальных стромальных клеток и инфликсимаба при неосложненной (люминальной) форме болезни Крона. *Колопроктология.* 2016;(3):24-30. doi:10.33878/2073-7556-2016-0-3-24-30.
15. Knyazev OV, Fadeeva NA, Belyakov NI, et al. Cell therapy of perianal manifestations of Crohn's disease. *Coloproctology.* 2017;53(61):80-1. (In Russ.) Князев О.В., Фадеева Н.А., Беляков Н.И. и др. Клеточная терапия перианальных проявлений болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;53(61):80-1. doi:10.26442/terarkh201890360-66.
16. Knyazev OV, Belyakov NI, Dobrolyubova EA, et al. Therapy with mesenchymal stromal cells of perianal lesions in Crohn's disease. *Genes and Cells.* 2017;12(3):121. (In Russ.) Князев О.В., Беляков Н.И., Добролюбова Е.А. и др. Терапия мезенхимальными стромальными клетками перианальных поражений при болезни Крона. *Гены и клетки.* 2017;12(3):121.
17. Knyazev OV, Parfenov AI, Konoplyannikov AG, et al. The use of mesenchymal stem cells in the complex therapy of ulcerative cololitis. *Therapeutic archive.* 2016;8(2):44-8. (In Russ.) Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г. и др. Использование мезенхимальных стволовых клеток в комплексной терапии язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2016;8(2):44-8. doi:10.17116/terarkh201688244-48.
18. Pavlov VV, Pavlova LN, Chibisova OF, et al. Influence of different modes of co-transplantation of mesenchymal and hematopoietic stem cells on the rate of hematopoiesis restoration in mice after exposure to cyclophosphamide in sublethal doses. *Cell technologies in biology and medicine.* 2018;4:239-43. (In Russ.) Павлов В.В., Павлова Л.Н., Чибисова О.Ф. и др. Влияние различных режимов котрансплантации мезенхимных и гемопоэтических стволовых клеток на темпы восстановления кроветворения у мышей после воздействия циклофосфана в сублетальных дозах. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2018;4:239-243. <https://www.rucont.ru/efd/675285>.
19. Agrba VZ, Karalogly DD, Gvozdk TE, et al. Use of mesenchymal stem cells for possible repair of organs and tissues damaged by doxorubicin in an experiment on monkeys. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;165(1):118-21. (In Russ.) Агрба В.З.,

- Каралоглы Д.Д., Гвоздик Т.Е. и др. Использование мезенхимных стволовых клеток для возможной репарации поврежденных доксорубицином органов и тканей в эксперименте на обезьянах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):118-21.
20. Dergilev KV, Vasilets YuD, Tsokolaeva ZI, et al. Prospects for cell therapy of myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Therapeutic archive*. 2020;92(4):111-20. (In Russ.) Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И. и др. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):111-20. doi:10.26442/00403660.2020.04.000634.
21. Wang H, Sheehan RP, Palmer AC, et al. Adaptation of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes to Tyrosine Kinase Inhibitors Reduces Acute Cardiotoxicity via Metabolic Reprogramming. *Cell Systems*. 2019;8(5):412-26. doi:10.1016/j.cels.2019.03.009.
22. William PB, Keisha MM, Baolin Z. Cellular Modeling of Cancer Therapy Induced Cardiotoxicity. *Canc Ther Oncol Int J*. 2018;9(1):555751. doi:10.19080/CTOIJ.2018.09.555751.
23. Gintant G, Burrige P, Gepstein L, et al. Use of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in Preclinical Cancer Drug Cardiotoxicity Testing: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Res*. 2019;125:75-92. doi:10.1161/RES.0000000000000291.
24. Sharp TE, George GS. Stem cell therapy and breast cancer treatment: review of stem cell research and potential therapeutic impact against cardiotoxicities due to breast cancer treatment *Front Oncol*. 2014;3(4):299. doi:10.3389/fonc.2014.00299.
25. Lin H, Ling Y, Pan J, Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;514(4):575-80. doi:10.1016/j.bbrc.2019.07.053.
26. Astma DE, Fibbe WE, Rabelink TJ. Opportunities and challenges for mesenchymal stem cell — mediated heart repair. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(6):645-9. doi:10.1097/MOL.0b013e3282f0dd1f.
27. Nazari-Shafti TZ, Neuber S, Duran AG, et al. Human mesenchymal stromal cells and derived extracellular vesicles: Translational strategies to increase their proangiogenic potential for the treatment of cardiovascular disease. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(12):1558-69. doi:10.1002/sctm.19-0432.
28. Suzuki K, Martuza B, Suzuki N, et al. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin-induced heart failure. *Circulation*. 2001;104(12):1213-7. doi:10.1161/hc37t1.094929.
29. Jensen RA, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6(1):186-200.
30. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin. Oncol*. 2001;28(4):2-7.
31. Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, et al. Addition of mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effects of skeletal myoblast cell-sheet transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(3-4):728-39. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0534.
32. Zuppinger C, Eppenberger-Eberhardt M, Eppenberger HM. N-Cadherin: structure, function and importance in the formation of new intercalated disc-like cell contacts in cardiomyocytes. *Heart Fail Rev*. 2000;5:251-7. doi:10.1023/A:1009809520194.
33. Yoshida Sh, Miyagawa Sh, Fukushima S, et al. Maturation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes by Soluble Factors from Human Mesenchymal Stem Cells. *Mol Ther*. 2018;26(11):2681-95. doi:10.1016/j.ymthe.2018.08.012.

Приложение

Краткое описание биобанков, на базе которых были выполнены работы, опубликованные в данном номере журнала

ФГБНУ “НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта”

Член НАСБИО с 2019г.

Специализация: акушерство, гинекология, неонатология.

Биоресурсная коллекция ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” акушерских патологий беременности ориентирована на обеспечение потребностей проведения фундаментальных и прикладных научных исследований с применением современных молекулярно-генетических методов в областях, связанных с проблемами репродукции человека, в т.ч. в сфере акушерства, гинекологии, неонатологии.

“Центр Биобанк” — ресурсный центр Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (Биобанк СПбГУ)

Член НАСБИО с 2019г.

Специализация: высокотехнологический комплекс с криохранилищем коллекций биологических образцов человека, собранных по различным нозологиям, и центром молекулярно-генетических исследований любой сложности на эпидемиологическом, геномном и протеомном уровне.

Ресурсный центр “Центр Биобанк” располагает ультрасовременной приборной базой. Важным аспектом деятельности Ресурсного центра “Центр Биобанк” является связь с практической медициной. Это предполагает сотрудничество и обмен информацией и образцами между Биобанком и другими научными, медицинскими и академическими организациями.

ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова

Член НАСБИО с 2019г.

Национальный банк-депозитарий живых систем “Ноев Ковчег”

Специализация: многоцелевой исследовательский банк-депозитарий — многофункциональное сетевое хранилище биологического материала живых организмов. Направления: биоматериал человека, растения, животные, микроорганизмы, биологическая информация, <http://irm.msu.ru/>, год основания: 2015г. В составе Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова создано современное криохранилище, где обеспечивается хранение различных типов биологических образцов при температуре от +4° С до -196° С. В криохранилище установлены ламинарные боксы биологической безопасности класса II для подготовки биологических образцов (включая клеточные культуры) к криоконсервации; имеются 2 программных замораживателя, обеспечивающих контролируемое снижение температуры образцов со скоростью 1° С в сек. Емкость имеющихся криохранилищ составляет 35 тыс. образцов. Криохранилища автоматизированы, в них используется система учета образцов с уникальными штрих-кодами. Биологический материал хранится в парах жидкого азота, что исключает процесс перекрестной контаминации. В составе Криобанка имеется хранилище рабочих клеточных банков и арбитражных образцов для обеспечения работы Учебно-производственного участка.

Биобанк ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России организован по международным стандартам в 2014г, с 2017г — член ISBER, с 2019г — член НАСБИО.

Специализация: популяционно-клинический биобанк. Сбор и хранение биоматериала пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, аритмии, кардиомиопатии и др.), патологией желудочно-кишечного тракта, ожирением и другими нозологиями. Сбор и хранение биоматериала от репрезентативной выборки российского населения в рамках эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2. Участие в кластерных исследованиях. Генетические исследования, развитие персонализированной медицины. Биоматериал — цельная кровь и ее производные.

Собран и хранится биоматериал (>158 тыс. образцов) от репрезентативной выборки населения — образцы цельной крови, сыворотки и плазмы от >21 тыс. человек из 12 регионов России (2012-2020гг).

2020г — старт ЭССЕ-РФ-3, в рамках которого будет собран репрезентативный материал из 30 регионов РФ (60 тыс. участников, >635 тыс. биообразцов). Сбор и хранение биоматериала по 28 клиническим научным проектам, включая “интересные случаи” и редкие диагнозы (от 6100 человек >90 тыс. образцов).

Современное оборудование, 62 морозильных камеры (от -25° С до -80° С), система безопасного хранения, высококвалифицированный персонал — сертификаты обучения за рубежом. 2018-2020гг внедрена система менеджмента качества по стандарту ISO 9001:2015 “Система менеджмента качества. Требования”, готовы к внедрению стандарта ISO 20387:2018 “Биотехнологии. Биобанкинг. Общие требования”.

АНО “Биобанк Северной Евразии”

Член НАСБИО с 2020г.

Специализация: популяционный биобанк: образцы представителей коренных этнических групп: геномная ДНК: 30500 образцов, венозная кровь: 23 тыс. образцов, слюна: 1500 образцов.

Биобанк содержит образцы биоматериала представителей коренных народов России и сопредельных стран. Формирование коллекций началось в 1997г, особенно интенсивно проводилось в годы работы по международному проекту “The Genographic Project” и продолжается по настоящее время. Ключевым элементом программы является анкетирование обследуемых на глубину трех поколений. На данный момент биобанк охватывает ~300 популяций коренного населения с территории Азербайджана, Армении, Афганистана, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Киргизии, Литвы, Македонии, Молдавии, Монголии, России, Таджикистана, Узбекистана, Украины. Образцы, хранящиеся в биобанке, являются основой для реализации Научно-технической программы Союзного государства “ДНК-идентификация”, используются для выполнения грантов РНФ и РФФИ, а также в качестве референсных образцов при разработке наборов реактивов.

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России

Член НАСБИО с 2019г.

ОнкоБиоБанк

Специализация: биобанк является смешанным и состоит из банка фертильности (организованного с 2012г), криобанка и ОнкоБанка, Чернобыльского банка ткани (организованного в 1999г).

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России осуществляет комплексный лечебно-диагностический подход с использованием последних инновационных технологий в онкологической практике. На его базе организован и успешно работает Онкобиобанк. Ведется сбор коллекций биоматериалов онкологических больных, проводится обширная научно-исследовательская работа. С 1998г ведется Международный банк тканей опухолей щитовидной железы лиц, подвергшихся в детском и подростковом возрасте радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”

Член НАСБИО с 2019г.

Биобанк Городской больницы № 40 является уникальным репозиторием по представленному в нем материалу и по комплексу клинической информации, сопровождающей её. Биобанк осуществляет сбор и хранение высококачественных, клинически охарактеризованных биообразцов и данных пациентов с различными заболеваниями и контрольной группы здоровых пациентов, а также ведет научно-исследовательскую работу. За время существования биобанка собрано >160 тыс. образцов от >6 тыс. доноров. Анализ образцов проводится по >100 биомаркерам, которые отражают функционирование разных систем организма. Собран огромный массив данных, исследуются ключевые факторы возникновения и развития заболеваний.

ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Член НАСБИО с 2019г.

“Биобанк ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России организован в 2015г. На регулярной основе проводится работа по сбору, паспортизации и долгосрочному хранению различных биоматериалов онкологических больных, гуманизированных животных, культур клеток и нуклеиновых кислот. На данный момент в Биобанке архивировано >3,5 тыс. паспортизированных криопрепаратов опухолевой и условно-здоровой ткани анонимизированных пациентов с подтвержденным злокачественным процессом различной нозологии. Большинство материалов депонированы в условиях сверхнизких температур жидкого азота, и зарегистрированы в специальном программном обеспечении, разработанном под условия работы биорепопозитория. Суммарная вместимость криохранилища 53300 образцов.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2020 ГОДУ

Биобанкирование

- Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н., Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д.
Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные 2020;19(6): 205-214
- Горин И. О., Петрушенко В. С., Записецкая Ю. С., Кошель С. М., Балановский О. П.
Применение популяционного биобанка для анализа частот клинически значимых ДНК-маркеров у населения России: биоинформатические аспекты 2020;19(6): 168-178
- Долудин Ю. В., Лимонова А. С., Козлова В. А., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Мешков А. Н., Покровская М. С., Драпкина О. М.
Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК 2020;19(6): 196-204
- Драпкина О. М.
Российская “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований 2020;19(6): 131-133
- Илларионов Р. А., Косякова О. В., Ващукова Е. С., Юркина Н. О., Баклейчева М. О., Долгова Ю. С., Сушко Т. А., Еремеева Д. Р., Зайнулина М. С., Ярмолинская М. И., Беспалова О. Н., Готов А. С.
Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов 2020;19(6): 158-167
- Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С., Ефимова И. А., Литинская О. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании 2020;19(6): 149-157
- Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И., Ефименко А. Ю., Готов А. С.
На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации 2020;19(6): 134-148
- Самохина И. В., Сагакянц А. Б.
Работа в условиях пандемии COVID-19 — опыт биобанка ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России 2020;19(6): 184-190
- Скирко О. П., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Куценко В. А., Киселёва А. В., Покровская М. С., Курилова О. В., Сотникова Е. А., Климушина М. В., Драпкина О. М.
Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований 2020;19(6): 179-183
- Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Азаренко С. В., Сманцеров К. В., Хоботников Д. Н., Гладышева Т. В., Минина Е. В., Стрелюхина С. В., Уразов С. П., Павлович Д., Фридман С. Р., Шербак С. Г.
Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля 2020;19(6): 191-195

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 *latina vastoadductoria* после стентирования поверхностной бедренной артерии на частоту рестенозов при поражениях класса C, D по TASC-II 2020;19(3): 55-62

Исследования в кардиологии

- Вишнякова А. Ю., Бердалин А. Б., Головин Д. А., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.
Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базиллярном ишемическом инсульте 2020;19(5): 117-122
- Игнатенко П. В., Гостев А. А., Новикова О. А., Саая Ш. Б., Рабцун А. А., Попова И. В., Чебан А. В., Зейдлиц Г. А., Клеванец Ю. Е., Стародубцев В. Б., Карпенко А. А.
Динамика гемодинамических параметров при различных видах каротидной эндартерэктомии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом 2020;19(5): 92-100
- Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гульченко В. В., Хрипун А. В., Саркисян С. С., Лазуткина Н. А., Ишмакова Р. А., Зарина Н. С.
Влияние водно-электролитного баланса организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома 2020;19(4): 64-70
- Пауков В. С., Кириллов Ю. А., Ерохин Ю. А., Чернов И. А.
Изменения сердца и сосудов в патофизиологии морфогенеза алкогольной болезни 2020;19(5): 101-109
- Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К., Русинов И. С.
Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка 2020;19(4): 71-77

- Шмидт Е. А., Бернс С. А., Неешпапа А. Г., Талызин П. А., Жидкова И. И., Мамчур И. Н., Потапенко А. А., Чукаленко Д. А., Барбараш О. Л.
Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп..... 2020;19(5): 110-116
- Исследования и регистры**
Александров А. А., Розанов В. Б., Котова М. Б., Иванова Е. И., Драпкина О. М.
Раннее начало курения и изменения показателей ожирения, уровня артериального давления и липидного спектра крови у лиц мужского пола: результаты 26-летнего проспективного исследования 2020;19(5): 204-210
Андреев Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С., Макаеева А. Н., Воробьев А. Н., Переверзева К. Г., Кудряшов Е. В., Кляшторный В. Г., Диндикова В. А., Смирнов А. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА)..... 2020;19(5): 195-203
Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толыгина С. Н., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Комкова Н. А., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ 2020;19(5): 211-219
Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России 2020;19(3): 209-215
- Клиника и фармакотерапия**
Боровкова Н. Ю., Буянова М. В., Терехова В. В., Бакка Т. Е., Нистратова М. П., Власова Т. В.
Особенности аспирииндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции..... 2020;19(2): 42-48
Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнева И. И., Ключев Д. А., Степанян Л. Н., Данилова А. А., Цай А. Т., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г.
Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? 2020;19(4): 78-86
Зырянов С. К., Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Шкрёбнева И. И., Ландышев Н. Н., Воронько Я. Г., Луценко А. М.
Гиполипидемическая терапия у пациентов разных возрастных групп с ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторно-поликлинической практики 2020;19(5): 84-91
Кургина Х. М., Раскин В. В.
Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции..... 2020;19(4): 87-93
Рузов В. И., Комарова Л. Г., Комаров А. С., Воробьев А. М., Савоненкова Л. Н., Мидленко О. В.
Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна 2020;19(2): 49-54
Саятина Е. В., Шамуилова М. М., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Верткин А. Л.
Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход 2020;19(5): 73-83
Соболева М. С., Лоскутова Е. Е.
Приобретение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в терапии кардиологических заболеваний в субъектах Дальневосточного федерального округа..... 2020;19(2): 55-63
Тарзиманова А. И., Подзолков В. И.
Современные принципы лечения наджелудочковых тахикардий 2020;19(5): 66-72
- Клинические исследования и регистры**
Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Акимкин В. Г., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Лерман О. В., Макаеева А. Н., Окшина Е. Ю., Кудряшов Е. В., Кляшторный В. Г., Смирнов А. А., Фомина В. С.
Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения..... 2020;19(6): 79-88
Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Курсаков А. А., Осипова И. В., Антропова О. Н., Поздняков Ю. М., Салбиева А. О., Лельчук И. Н., Гусарова Т. А., Гомыранова Н. В., Сказин Н. А., Kotseva K.
Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V..... 2020;19(6): 67-78
- Клинические рекомендации**
Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзиманова А. И., Ткачёва О. Н., Трухан Д. И.
Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020..... 2020;19(4): 135-172

Клинический случай*Агальцов М. В., Драпкина О. М.*

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1.....2020;19(3): 102-107

Акашева Д. У., Жигарева Е. И., Кузнецова И. В., Руденко Б. А., Драпкина О. М.

Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы 2020;19(1): 85-93

Болдуева С. А., Рыжикова М. В., Облавацкий Д. В.

Эмбологенный инфаркт миокарда. Обзор литературы, собственные результаты 2020;19(3): 95-101

Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Савин А. С., Драпкина О. М.

Кальциноз артерий молочной железы и остеопороз у женщины в постменопаузе (клинический случай и мнение по проблеме)2020;19(4): 94-98

Воробьева О. В., Гималдинова Н. Е., Ласточкин А. В.

Клинико-морфологический случай атеросклеротической гангрены кишечника 2020;19(6): 92-93

Дакалова Т. А., Абдураманов Р. А., Захарьян Е. А.

Эмболии периферических артерий у пациентки с миксомой левого предсердия: случай из практики 2020;19(4): 99-101

Зекриева С. Р., Захарьян Е. А., Ризк Г. Э., Сницер А. А., Белоусов М. С., Левский К. В.

Хирургическое лечение острой расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты у пациента с протезированием аортального клапана в анамнезе: случай из практики2020;19(2): 64-65

Кашианова Д. А., Ткачева О. Н.

Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме 2020;19(3): 117-126

Котова Д. П., Котов С. В., Шеменкова В. С., Краснов В. Г.

Клинический случай развития стресс-индуцированной кардиомиопатии после нефрэктомии у пациента с опухолью почки2020;19(3): 216-219

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

Перспективные полимерные соединения мембраны коронарных стент-графтов2020;19(3): 108-116

Уцумуева М. Д., Миронов Н. Ю., Шлевков Н. Б., Киктев В. Г., Гупало Е. М., Кашианова 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 2020;19(3): 78-85

Фомин В. Н., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Васильев Д. К., Драпкина О. М.

Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента..... 2020;19(5): 242-246

Чепурненко С. А., Шавкута Г. В., Насытко А. Д.

Трансмиокардиальный мышечный ход: возможности неинвазивной диагностики и тактика ведения 2020;19(6): 89-91

Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями*Драпкина О. М., Васильева Л. Э.*

Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19.....2020;19(3): 319-326

Явелов И. С., Драпкина О. М.

COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии 2020;19(3): 310-318

Мнение по проблеме*Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Концевая А. В., Капустина А. В.*

Реклама лекарственных препаратов на телеканалах, ориентированных на детей и подростков в Российской Федерации: так ли все безобидно или надо что-то менять? 2020;19(1): 78-84

Рафальский В. В., Зюбин А. Ю., Моисеева Е. М., Самусев И. Г.

Перспективы применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии) в кардиологии 2020;19(1): 70-77

Сафарян А. С., Саргсян В. Д.

Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I..... 2020;19(6): 57-66

Обзоры*Агальцов М. В., Драпкина О. М.*

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2.....2020;19(3): 227-231

Бубнова М. Г.

Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики2020;19(6): 101-108

Будневский А. В., Кравченко А. Я., Токмачев Р. Е., Черник Т. А., Токмачев Е. В., Летникова Ю. Б.

Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью2020;19(6): 109-116

Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом обличии. Обзор текущей научной литературы	2020;19(3): 331-338
Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Котельников В. Н., Карпов Р. С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение	2020;19(1): 99-105
Драпкина О. М., Ким О. Т. Эпигенетика ожирения	2020;19(6): 94-100
Занозина О. В., Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В. Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения	2020;19(1): 94-98
Карамнова Н. С., Драпкина О. М. COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций)	2020;19(3): 327-330
Клочков В. А. Телемедицина. “Детские” болезни или серьезные проблемы	2020;19(3): 261-265
Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I	2020;19(3): 217-226
Корнева Ю. С., Украинцев Р. В. Значение лимфатической системы сердца в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и новых терапевтических подходах ее коррекции при постинфарктном ремоделировании	2020;19(3): 255-260
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	2020;19(3): 232-239
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	2020;19(3): 248-254
Подзолков В. И., Писарев М. В. Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в управлении сердечно-сосудистым риском	2020;19(3): 86-94
Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А. Телмисартан в комплексной терапии артериальной гипертензии: от фармакологических особенностей к клиническим преимуществам	2020;19(1): 106-117
Сивакова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: преконцепционный, пренатальный и грудной периоды	2020;19(6): 117-125
Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей	2020;19(3): 240-247
Обзоры литературы	
Абдулянов И. В., Амиров Н. Б., Гайсин М. Р., Каипов А. Э., Абдрахманова А. И. Роль микроРНК в развитии фибрилляции предсердий у пациентов с клапанной патологией сердца	2020;19(5): 142-150
Близнюк С. А., Бубнова М. Г., Ежов М. В. Семейная гиперхолестеринемия: современное состояние проблемы и лечебно-профилактическая помощь	2020;19(5): 247-252
Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации	2020;19(4): 102-111
Бунова С. С., Жернакова Н. И., Федорин М. М., Скирденко Ю. П., Осипова О. А. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью	2020;19(5): 259-266
Гайфулин Р. А., Иванов С. В., Гайфулина Е. Н. Стратификация предоперационного риска у больных пожилого возраста в кардиохирургической клинике	2020;19(2): 97-103
Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л., Стефанюк О. В., Метельская В. А. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II	2020;19(5): 123-132
Демчук О. В., Сукманова И. А., Пономаренко И. В., Елыкомов В. А. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики	2020;19(2): 82-88
Джисоева О. Н., Драпкина О. М. Послеоперационная фибрилляция предсердий как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах	2020;19(4): 112-118
Драпкина О. М., Джисоева О. Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах	2020;19(5): 253-258
Драпкина О. М., Джисоева О. Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция	2020;19(2): 66-74

Дренина Ю. А., Николаев К. Ю.

PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками 2020;19(4): 119-122

Ершова А. И., Балахонова Т. В., Иванова А. А., Мешков А. Н., Бойцов С. А., Драпкина О. М.

Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий..... 2020;19(2): 75-81

Ларина В. Н., Леонова М. В., Бондаренкова А. А., Ларин В. Г.

Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка 2020;19(2): 89-96

Метельская В. А., Гуманова Н. Г.

Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I 2020;19(4): 123-134

Потиевская В. И., Ахобеков А. А., Кононова Е. В.

Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний 2020;19(5): 133-141

Чебан А. В., Игнатенко П. В., Рабцун А. А., Саая Ш. Б., Гостев А. А., Бугуров С. В., Лактионов П. П.,

Попова И. В., Осипова О. С., Карпенко А. А.

Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы 2020;19(2): 104-110

Оригинальные статьи

Аритмии сердца

Ильницкий А. Н., Прохоров К. И., Коршун Е. И., Кравченко Е. С., Покачалова М. А.

Прогрессивный комплексный подход к тактике ведения гериатрических пациентов с нарушениями сердечного ритма..... 2020;19(5): 176-181

Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г., Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А., Ефимова И. А.,

Богданова Н. Л.

Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен..... 2020;19(5): 170-175

Артериальная гипертензия

Барсуков А. В., Щербак К. А., Бурнашева М. А., Мальцев Д. С., Куликов А. Н., Коровин А. Е.,

Ясеновец М. В., Гордиенко А. В.

Гендерные особенности ретинальных показателей при неосложнённой гипертонической болезни..... 2020;19(4): 24-30

Вялова М. О., Соколов И. М., Шмойлова А. С., Шварц Ю. Г.

Артериальная гипертензия при занятиях физкультурой и спортом у лиц среднего и пожилого возраста 2020;19(1): 5-10

Гельцер Б. И., Орлова-Ильинская В. В., Ветрова О. О., Котельников В. Н., Карпов Р. С.

Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертензии 2020;19(4): 31-37

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э.,

Капустина А. В., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Драпкина О. М.

Артериальная гипертензия и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ..... 2020;19(5): 155-162

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

Прогнозирование развития фиброза малого артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией и первичным хроническим гломерулонефритом 2020;19(3): 5-12

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Баютина Д. А.

Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни 2020;19(5): 7-13

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Гатаулин Р. Г., Оганесян К. А.,

Джафарова З. Б.

Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией 2020;19(6): 12-17

Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Гелесханова Ю. Н., Сарыбаев А. Ш., Романова Т. А., Джумагулова А. С.

Ассоциация концентрации фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-10 с ультразвуковыми характеристиками атеросклеротических бляшек у больных эссенциальной гипертензией 2020;19(6): 5-11

Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А.,

Зюбанова И. В., Баев А. Е., Рябова Т. Р., Мочула О. В., Усов В. Ю.

Дистальная ренальная денервация: возможности кардиопротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией 2020;19(4): 17-23

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А.

Анализ пятилетней динамики ремоделирования сонных артерий у больных артериальной гипертензией в условиях арктической вахты 2020;19(5): 14-19

Атеросклероз

Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К., Метельская В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.

Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера 2020;19(5): 163-196

- Скрипникова И. А., Алиханова Н. А., Яралиева Э. К., Мягкова М. А., Новиков В. Е., Выгодин В. А., Драккина 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 2020;19(3): 36-41
- Гиперхолестеринемия**
Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Слатникова Е. С., Усова Н. Э.
Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике 2020;19(3): 191-196
- Инфаркт миокарда**
Переверзева К. Г., Якушин С. С., Грачева А. И., Лукьянов М. М., Драккина О. М.
Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пациентов, перенесших инфАркТ миокардА) 2020;19(3): 13-19
Сердечная А. Ю., Сукманова И. А.
Современные подходы к определению и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда 2020;19(5): 27-35
- Ишемическая болезнь сердца**
Абдумаликова Ф. Б., Нуриллаева Н. М.
Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза 2020;19(2): 5-11
Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А.
Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла 2020;19(6): 24-30
Гогниева Д. Г., Першина Е. С., Митина Ю. О., Гамилов Т. М., Прямоносков Р. А., Гоглиберидзе Н. А., Рожков А. Н., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Лианг Ф., Синецын В. Е., Бетелин В. Б., Шекочихин Д. Ю., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю.
Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей 2020;19(2): 12-18
Кирилова В. В., Соколова Л. А., Гурганиева А. А., Мещанинов В. Н., Баталов Р. Е.
Задержка жидкости у пациентов с пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности 2020;19(5): 48-52
Козлов С. Г., Чернова О. В., Шитов В. Н., Веселова Т. Н., Саидова М. А., Терновой С. К.
Сравнение результатов стресс-эхокардиографии и компьютерной томографической ангиографии в диагностике стабильной ишемической болезни сердца у пациентов ≥ 70 лет 2020;19(5): 53-58
Коннов М. В., Сергиенко В. И.
Собственные и родительские предикторы курения табака у детей лиц с ранней ишемической болезнью сердца 2020;19(5): 44-47
Назаров А. М., Толпыгина С. Н., Болодурина И. П.
Анализ и оценка результатов оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца по электронным данным о медицинских услугах 2020;19(6): 18-23
Сумин А. Н., Олейник П. А., Безденежных А. В.
Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы 2020;19(1): 24-31
Хромова А. А., Салымова Л. И., Квасова О. Г., Олейников В. Э.
Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет 2020;19(4): 38-44
Чурилин М. И., Кононов С. И., Лулева Ю. В., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Харченко А. В., Жабин С. Н., Бушуева О. Ю., Поветкин С. В., Маль Г. С., Солодилова М. А., Полоников А. В., Казанов В. А.
Полиморфные варианты гена апополипротеина Е: связь с риском развития ишемической болезни сердца и эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином 2020;19(1): 17-23
- Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда**
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 2020;19(3): 161-167
Округин С. А., Репин А. Н.
Изменения структуры осложнений при остром инфаркте миокарда в течение десяти лет наблюдения: гендерные особенности 2020;19(3): 168-171
Хлынова О. В., Шишкина Е. А., Абгарян Н. И.
Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза 2020;19(3): 155-160
- Ишемический инсульт**
Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Колчина Э. М.
Реперфузионная терапия ишемического инсульта 2020;19(1): 11-16

Метаболический синдром

Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М., от имени рабочей группы
Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет 2020;19(4): 45-57

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 2020;19(3): 20-28

Острый коронарный синдром

Бражник В. А., Минушкина Л. О., Аверкова А. О., Зубова Е. А., Хасанов Н. Р., Галявич А. С., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Затеищиков Д. А.
Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ 2020;19(5): 36-43
Шеховцова Л. В., Осипова О. А., Чефранова Ж. Ю., Коваленко И. Б., Лыков Ю. А., Авдеева И. В.
Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на маркеры электрофизиологической нестабильности миокарда левого желудочка у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST с промежуточной фракцией выброса в ранний и отдаленный периоды заболелания 2020;19(5): 182-187

Приверженность лечению

Бунова С. С., Жернакова Н. И., Скиренко Ю. П., Николаев Н. А.
Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020;19(6): 38-42

Сахарный диабет

Самойлова Ю. Г., Лейман О. П., Тонких О. С., Матвеева М. В., Кудлай Д. А., Олейник О. А., Жукова Н. Г., Раткина К. Р., Фимушкина Н. Ю.
Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 2020;19(4): 58-63

Сахарный диабет и метаболический синдром

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 2020;19(3): 172-180

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 2020;19(3): 181-185
Ларина В. Н., Лунев В. И., Алехин М. Н.
Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше 2020;19(5): 20-26

Фибрилляция предсердий

Давтян К. В., Арутюнян Г. Г., Топчян А. Г., Драпкина О. М.
Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения 2020;19(2): 27-32
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 2020;19(3): 186-190

Хроническая обструктивная болезнь легких

Болотова Е. В., Трэмбач В. В., Дудникова А. В.
Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек 2020;19(2): 19-26

Хроническая сердечная недостаточность

Нуритдинов Н. А., Камилова У. К.
Изучение эффективности спиронолактона и эпилеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью 2020;19(6): 31-37
Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю., Жернакова Н. И., Лыков Ю. А., Авдеева И. В.
Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах 2020;19(5): 188-194

- 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..... 2020;19(3): 42-48
- Эндovasкулярные 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., Феценко Д. А., Васильев Д. К.
Ангиопластика и стентирование каротидных артерий: клинико-морфологические факторы, влияющие на отдаленные результаты..... 2020;19(3): 29-35
- Передовая статья**
Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Капустина А. В., Макарова Ю. К., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.
Оценка риска общей и сердечно-сосудистой смертности у российских мужчин с различными вариантами болевого синдрома в нижних конечностях..... 2020;19(4): 6-16
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний**
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 2020;19(3): 71-77
Рудченко И. В., Тыренко В. В., Качнов В. А.
Питание — один из важных факторов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом..... 2020;19(3): 63-70
- Регистры и исследования**
Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Воронина В. П., Окшина Е. Ю., Лерман О. В., Благодатских С. В., Некошинова Е. С., Будаева И. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы РЕГИОН-М
Анализ факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью, у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по данным регистра РЕГИОН-М) 2020;19(1): 62-69
- Совет экспертов**
Драпкина О. М., Мартынов А. И., Байда А. П., Балан В. Е., Баранов И. И., Власова Е. Е., Воробьев П. А., Волкова С. А., Гайдук И. Ю., Горностаева Ж. А., Григорьева Н. Ю., Доброхотова Ю. Э., Дворецкий Л. И., Дикке Г. Б., Долгушина В. Ф., Дунчева О. В., Елисеева Е. В., Иванова Э. В., Корягина Н. А., Куняева Т. А., Купаев В. И., Митина Т. А., Можейко М. Е., Обоскалова Т. А., Орлова С. В., Пестрикова Т. Ю., Санина Н. П., Сас Е. И., Сафуанова Г. Ш., Соколова Т. М., Стуков Н. И., Тов Н. Л., Трибунцева Л. В., Умарова З. А., Фаткуллина Л. С., Фендрикова А. В., Хлынова О. В., Шавкута Г. В., Шаранова Ю. А., Ших Е. В., Шепель Р. Н., Кабурова А. Н.
Резолюция экспертного совета “Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации” 2020;19(5): 236-241
- 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 профилирование хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний ... 2020;19(3): 270-294
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 2020;19(3): 295-301
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..... 2020;19(3): 127-150
- Факторы риска**
Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Ростовцева М. В., Сергеева О. В., Фурсова Е. Н., Русиди А. В., Галькова И. Ю., Кудрявцева В. Д.
Фенотипы преждевременного и благоприятного сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом профиля факторов риска и признаков дисплазии соединительной ткани..... 2020;19(6): 49-56
Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Мякова М. А., Драпкина О. М.
Ассоциация сердечно-сосудистого риска и риска переломов у женщин без клинических проявлений атеросклероза..... 2020;19(6): 43-48

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 2020;19(3): 49-54

Брагина А. Е., Васильева Л. В., Дружинина Н. А., Ахмедова З. Ф., Брагина Г. И., Подзолков В. И.

Гендерные особенности сердечно-сосудистых факторов риска у студентов 2020;19(5): 59-65

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 2020;19(3): 302-309

Эпидемиология и профилактика

Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шуматов В. Б., Кондрашова Е. А., Шестопалов Е. Ю.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края 2020;19(1): 40-47

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 2020;19(3): 197-203

Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Никонов Е. Л., Доценко А. Н., Прохоренко Е. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Назаров Б. М., Шальнова С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва

Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей 2020;19(5): 220-229

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 2020;19(3): 204-208

Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Альмикеева А. А., Пименов И. Д., Гарганеева Н. П., Старовойтова Е. А., Загрома Т. А., Балаганская М. А., Кириллова Н. А.

Частота факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди врачей различных специальностей в Томской области 2020;19(1): 32-39

Концевая А. В., Муканеева Д. К., Мырзаматова А. О., Баланова Ю. А., Худяков М. Б., Драпкина О. М.

Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году 2020;19(1): 48-55

Муратов А. А., Кошукеева М. К., Айтбаев К. А., Майназарова Э. С., Алымкулова А. Дж., Исакова Ж. Т.

Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью 2020;19(1): 56-61

Суворова Е. И., Концевая А. В., Рыжов А. П., Мырзаматова А. О., Муканеева Д. К., Худяков М. Б., Драпкина О. М.

Систематизация эффективных мер популяционной профилактики в условиях неопределённости: онтологический подход 2020;19(5): 230-235

Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М.

Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения 2020;19(2): 33-41

