

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 0,9



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>



@CardiovascularTherapyPrevention

№ 4, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1*}.
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}.
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,‡}.
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶.

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами,

влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁴, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая несчастные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁴), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁴ Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

⁵ Наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Yao X., Tang N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП — фибрилляция предсердий; **ИМ** — инфаркт миокарда; **ОКС** — острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЗ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. * По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1

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 2,625
импакт-фактор 1,305**

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.rosradio.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 20 4’2021

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0002-4453-8430

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322

Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458

Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь

Кутушенко Н. П. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-6395-2584

Заведующий редакцией

Минина Ю. В. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5689-2074

Редакционная коллегия

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США) профессор, Scopus ID 8921956300

Бадтиева В. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
ORCID: 0000-0003-4291-679X

Бойцов С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0001-6998-8406

Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0001-7016-7541

Бубнова М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2250-5942

Васюк Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2913-9797

Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7356-7807

Галаявич А. С. (Казань, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4510-6197

Глезер М. Г. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0995-1924

Горбунов В. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5195-8997

Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618

Джисоева О. Н. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0002-5384-3795

Калинина А. М. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2458-3629

Комаров А. Л. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0001-9141-103X

Концевая А. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4453-8430

Томас Люшер (Лондон, Великобритания) д.м.н., профессор, Scopus ID 55956533700

Мамедов М. Н. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-7131-8049

Марцевич С. Ю. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-7717-4362

Метельская В. А. (Москва, Россия) д.б.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8665-9129

Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5265-3164

Недогода С. В. (Волгоград, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-5981-1754

Ойроткина О. Ш. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-9856-8643

Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8916-1035

Подзолков В. И. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Скрипникова И. А. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0002-1763-0725

Таратухин Е. О. (Москва, Россия) к.м.н., ORCID: 0000-0003-2925-0102

Толпыгина С. Н. (Москва, Россия) д.м.н., ORCID: 0000-0003-0160-0158

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН,
ORCID: 0000-0003-2929-0980

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

101990, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3

e-mail: cardioasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО “Силиция-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18 www.rosradio.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
ПИ № 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 Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX 2,625
Impact-factor 1,305**

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.20 4'2021

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322

Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458

Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6395-2584

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5689-2074

Editorial Board

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA) Scopus ID 8921956300

Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4291-679X

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-6998-8406

Marina G. Bubnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2250-5942

Yuri I. Buzhashvili (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7016-7541

Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2913-9797

Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7356-7807

Albert S. Galyavich (Kazan, Russia) ORCID: 0000-0002-4510-6197

Maria G. Glezer (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0995-1924

Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5195-8997

Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia) ORCID: 0000-0002-4621-1618

Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5384-3795

Anna M. Kalinina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-9141-103X

Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-4453-8430

Thomas Lüscher (London, The United Kingdom) Scopus ID 55956533700

Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2458-3629

Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-7717-4362

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-8665-9129

David V. Nebieridze (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-5265-3164

Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia) ORCID: 0000-0001-5981-1754

Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9856-8643

Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0758-5609

Pekka Puska (Helsinki, Finland) ORCID: 0000-0001-8916-1035

Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1763-0725

Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2925-0102

Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-0160-0158

Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-2929-0980

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)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18 www.roscardio.ru



online

RUSSIA PREVENT 2021 НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.09.2021 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями нервной системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в неврологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями нервной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями нервной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



12
НОЯБРЯ
2021

online

RUSSIA PREVENT 2021 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.09.2021 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации. Регистры в эндокринологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в эндокринологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.

Ассоциированы ли потребление алкогольных напитков и характер питания во взрослой популяции? Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона

Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Концевая А. В., Драпкина О. М.

Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта

Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Литинская О. А., Покровская М. С.

Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска

Ливзан М. А., Драпкина О. М., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Шепель Р. Н., Викторова И. А., Кузнецова М. В., Мордык А. В., Андреев К. А., Бережной В. Г., Вершинина М. В., Горбенко А. В., Друк И. В., Кореннова О. Ю., Костенко М. Б., Лисичкина А. В., Надей Е. В., Овсянников Н. В., Пузырева Л. В., Толох И. М., Федорин М. М.

Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё

Исследования в кардиологии

Krupenin P. M., Perepelov V. A., Perepelova E. M., Bordovsky S. P., Sidorov E. V., Preobrazhenskaya I. S., Voskresenskaya O. N., Sokolova A. A., Napalkov D. A.
White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence permanent atrial fibrillation

Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Корецкий С. Н., Макаров В. В., Покровская М. С., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А.
Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Сердечно-сосудистый риск

Смирнова М. Д., Свирида О. Н., Фофанова Т. В., Бланкова З. Н., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А.
Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения)

Contents

Address to the readers

Original articles

Epidemiology and prevention

Karamnova N. S., Rytova A. I., Shvabskaya O. B., Shalnova S. A., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.

Association of alcohol consumption and dietary patterns in the adult population: data from the ESSE-RF study

Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region

Zhidkova E. A., Gurevich K. G., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

Specifics of corporate health programs for railway workers

Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Metelskaya V. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S.

A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors

Livzan M. A., Drapkina O. M., Nikolaev N. A., Skirdenko Y. P., Shepel R. N., Viktorova I. A., Kuznetsova M. V., Mordyk A. V., Andreev K. A., Berezhnoy V. G., Vershinina M. V., Gorbenko A. V., Druk I. V., Korennova O. Yu., Kostenko M. B., Lisichkina A. V., Nadey E. V., Ovsyannikov N. V., Puzyreva L. V., Tolokh I. M., Fedorin M. M.

Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its assumption

Studies in cardiology

Krupenin P. M., Perepelov V. A., Perepelova E. M., Bordovsky S. P., Sidorov E. V., Preobrazhenskaya I. S., Voskresenskaya O. N., Sokolova A. A., Napalkov D. A.
Связь церебральной гипоперфузии и нарушений целостности белого вещества в зонах водоразделов у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

Kaburova A. N., Drapkina O. M., Yudin S. M., Koretsky S. N., Makarov V. V., Pokrovskaya M. S., Kraevoy S. A., Shoybonov B. B., Efimova I. A.
Relationship between gut microbiota and markers of myocardial fibrosis in with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Cardiovascular risk factors

Smirnova M. D., Svirida O. N., Fofanova T. V., Blankova Z. N., Yarovaya E. B., Ageev F. T., Boytsov S. A.
Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Галус А. С., Шанина А. Р.

Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда

Ишемия нижних конечностей

Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M.
Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia

Ишемическая болезнь сердца

Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P.
Пятилетний результат имплантации биодеградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования

Мнение приглашенного редактора

Vinokurov I. A.
Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19

Kazantsev A. N.
Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19

Mazaev V. P.
Негативное прошлое и взгляд в будущее

Клиника и фармакотерапия

Volovchenko A. N., Andreev D. A., Mesitskaya D. F.
Использование прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии

Ведущие эксперты России в области сердечно-сосудистой медицины

Mehman Mamedov: ведение пациентов во время коронавирусной пандемии и после нее

Обзоры литературы

Svarovskaya A. V., Garganeeva A. A.
Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь?

Bunova S. S., Okhotnikova P. I., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A., Osipova O. A., Zhernakova N. I.
COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности

Информация

74

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Galus A. S., Shanina A. R.

Genetic and nongenetic factors in assessing the prognosis of patients after myocardial infarction with high medical adherence

Lower limb ischemia

82

Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M.
Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Ischemic heart disease

87

Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P.
Five-year outcomes of implantation of Absorb biodegradable stents using the bifurcation stenting technique: a case report

Opinion of invited editor

96

Vinokurov I. A.
Acute lower limb ischemia in the context of the COVID-19 pandemic

99

Kazantsev A. N.
Thrombectomy vs conservative therapy in patients with COVID-19

102

Mazaev V. P.
Poor past and look forward

Clinic and pharmacotherapy

104

Volovchenko A. N., Andreev D. A., Mesitskaya D. F.
Direct oral anticoagulants for electrical cardioversion

Leading Russian experts in cardiovascular medicine

111

Mehman Mamedov: case management during and after coronavirus pandemic

Literature reviews

114

Svarovskaya A. V., Garganeeva A. A.
Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association?

122

Bunova S. S., Okhotnikova P. I., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A., Osipova O. A., Zhernakova N. I.
COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality

129

Information



online

RUSSIA PREVENT 2021 ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 17.09.2021 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Регистры в пульмонологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями органов дыхания;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания;
- Особенности профилактики заболеваний органов дыхания в условиях риска распространения COVID-19 и особенности ведения пациентов с заболеваниями органов дыхания после перенесенной COVID-инфекции;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний органов дыхания и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями органов дыхания и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний дыхательной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в пульмонологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в пульмонологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях дыхательной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями органов дыхания;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в пульмонологии.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



online

RUSSIA PREVENT 2021 КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.07.2021 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Уважаемые читатели,

при рассмотрении статей, поступивших в журнал, обращается особое внимание на исследовательский вопрос — его значимость и актуальность, способы решения, практическую пользу для медицины и здравоохранения. Для научного рецензируемого журнала важно представлять новые данные, мнения экспертов и труд авторских коллективов, направленный на решение конкретных задач, которые ставятся и перед врачами-специалистами, и перед врачами первичного звена — снижение смертности, повышение качества жизни.

В статье *Шальной С. А. и соавт. “Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска”* впервые получены характеристики сердечного тропонина I (сTnI) в выборке трудоспособного населения российского региона. Выявлены выраженные возрастно-половые особенности распределения этого биомаркера, позволяющие предполагать, что более высокие уровни сTnI в мужской когорте в молодом возрасте могут быть следствием начальных поражений миокарда, что, в свою очередь, может быть одной из причин высокой смертности среди этой группы российского населения. Также показаны независимые ассоциации между сTnI, традиционными факторами риска и сердечно-сосудистыми событиями.

Рабочей группой *Ливзан М. А., Драпкина О. М., Николаев Н. А. и соавт.*, представлены *Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) и подозрением на неё*. Первая часть алгоритма посвящена диагностике COVID-19. В эту часть также включена схема диагностического скрининга случаев, подозрительных на COVID-19, вероятных (клинически подтвержденных) и подтвержденных. Внимание врачей привлечено к тому, что лабораторное исследование на наличие SARS-CoV-2 необходимо проводить всем лицам с признаками острой респираторной инфекции (ОРИ). Во второй части алгоритма приведены варианты действий медицинских работников на амбулаторном этапе, в т.ч. на дому, у пациентов с ОРИ, в частности — при зафиксированном случае контакта с больным COVID-19, при ОРИ легкого течения у пациентов не из групп риска и входящих в группу риска, а также при ОРИ среднетяжелого и тяжелого течения. Третий раздел алгоритма посвящен схемам лекарственной терапии больных COVID-19 на амбулаторном этапе при легком и среднетяжелом течении. Мониторинг применения “пилотных” версий алгоритмов в клинической практике показал их хорошую применимость и удобство в амбулаторно-поликлинической службе, что позволит использовать их в работе терапевтической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Приятного чтения,

Главный редактор, д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Драпкина Оксана Михайловна



В этом номере использовали новую форму представления научной статьи, в которой изучается важная дискуссионная проблема, представляющая интерес для практических врачей. Первый клинический вопрос — использование неотложного хирургического и консервативного фармакотерапевтического методов при остром тромбозе нижних конечностей у стационарных больных COVID-19. Авторы из Ирака *Fahad A. M. и соавт.* поделились опытом ведения 26 пациентов с разными исходами, а *российские эксперты* прокомментировали данную проблему, исходя из российской практики — раздел “Мнение приглашенного редактора”. Еще один авторский коллектив *Иоселиани Д. Г. и соавт.* представили “Пятилетний результат имплантации биодеградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования” — случай, который интересен выживаемостью пациентов с установленными скаффолдами (scaffold), уже снятыми с производства. Комментарий к данной работе профессора *Мазаева В. П.* — основоположника применения ангиопластики в России, указывает, что позитивные результаты использования скаффолдов могут быть в ряду стимулов для дальнейшего совершенствования технологии изготовления рассасывающихся каркасов с новым дизайном, более тонкой структурой или другим материалом для каркаса. Отсутствие отдаленных значимых преимуществ интервенционного лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (Courage и Ischemia) дает основание проводить поиск новых технологических решений для чрескожных коронарных вмешательств, заключающихся, в частности, в замене металлических стентов, устанавливаемых во множестве и навсегда.

Ассоциированы ли потребление алкогольных напитков и характер питания во взрослой популяции? Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Шальнова С. А., Максимов С. А.,
Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А.,
Драпкина О. М.

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

Употребление алкогольных напитков ассоциировано с характером питания.

Цель. Изучить ассоциации потребления алкогольных напитков и характера питания во взрослой популяции.

Материал и методы. Анализ выполнен на данных представительных выборок неорганизованного мужского и женского населения 25-64 лет (19437 человек: 7306 мужчин, 12131 женщина) из 13 регионов Российской Федерации. Отклик 80%. Оценка питания проведена по частоте потребления основных групп продуктов. К группе “малое потребление” (МП) алкоголя отнесены женщины и мужчины, потребляющие <42 г и <84 г, “умеренное потребление” (УП) — 42 г и 84 г, “высокое потребление” (ВП) алкоголя — 84 г и 168 г этанола в нед.

Результаты. В сравнении с неупотребляющими (НУ) алкоголь мужчины групп УП и ВП чаще употребляют красное мясо — на 22 и 36%, мясколбасные изделия — на 37 и 48%, и реже: рыбпродукты — на 34 и 33%, творог — на 51 и 53%, соответственно. Более редкое потребление птицы достоверно в группе УП, овощей/фруктов — в группе ВП, сладостей — в группе МП. По уровню потребления солений, круп, макаронных изделий, жидких форм молочной продукции, сыра и сметаны достоверных различий между группами у мужчин нет. По сравнению с НУ женщины в группах МП, УП и ВП достоверно чаще потребляют мясколбасные изделия — на 16, 28 и 85%, соответственно. Женщины из категории МП и УП чаще потребляют красное мясо — на 15 и 33%, кондитерские изделия — на 29 и 24%, реже: крупы — на 9 и 18%, бобовые — на 44 и 53% и творог — на 19 и 44%, соответственно. Женщины категории МП чаще ежедневно потребляют

молоко, кефир и йогурт — на 26% и реже рыбпродукты — на 18%. Женщины с ВП алкоголя реже потребляют фрукты/овощи. В уровне потребления птицы, солений и сыра достоверных различий по категориям потребления алкоголя у женщин не отмечено.

Заключение. Лица, употребляющие алкогольные напитки, имеют выраженный дисбаланс в питании, характеризующийся более высоким потреблением красного мяса, особенно переработанного, высокожировых молочных продуктов, соли, а у женщин — ещё и кондитерских изделий.

Ключевые слова: характер питания, пищевые привычки, потребление алкогольных напитков, алкоголь, исследование ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/04-2021

Получена рецензия 23/05-2021

Принята к публикации 25/05-2021



Для цитирования: Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М. Ассоциированы ли потребление алкогольных напитков и характер питания во взрослой популяции? Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2883. doi:10.15829/1728-8800-2021-2883

Association of alcohol consumption and dietary patterns in the adult population: data from the ESSE-RF study

Karamnova N. S., Rytova A. I., Shvabskaya O. B., Shalnova S. A., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.

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

The alcohol consumption is associated with dietary patterns.

Aim. To study the associations of alcohol consumption and dietary patterns in the adult population.

Material and methods. The analysis was carried out using representative samples of male and female population aged 25-64 years (n=19437; men, 7306; women, 12131 women) from 13 Russian regions.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 997-76-50

[Карамнова Н. С.* — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Рытова А. И. — н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0003-2871-4593, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

The response rate was 80%. We assessed nutrition by the frequency of consuming basic food groups. The low alcohol intake (LI) category includes women and men who consume <42 g and <84 g, moderate consumption (MI) — 42 g and 84 g, high intake (HI) — 84 g and 168 g ethanol per week, respectively.

Results. In comparison with men who do not drink alcohol, MI and HI category representatives more often consume red meat — by 22 and 36%, meat and sausages — by 37 and 48%, and less often: fish products — by 34 and 33%, cottage cheese — by 51 and 53%, respectively. More rare consumption of poultry is significant in the MI group, vegetables/fruits — in the HI group, sweets — in the LI group. Consumption of pickles, cereals, pasta, liquid dairy products, cheese and sour cream does not differ between the groups in men. Compared to women who do not drink alcohol, women in the LI, MI and HI groups significantly more often consume meat and sausages — by 16, 28 and 85%, respectively. Women of the LI and MI groups more often consume red meat — by 15 and 33%, confectionery — by 29 and 24%, less often: cereals — by 9 and 18%, legumes — by 44 and 53% and cottage cheese — by 19 and 44 %, respectively. Women of the LI category more often daily consume milk, kefir and yogurt — by 26%, and less often fish products — by 18%. Women of the HI group are less likely to consume fruits/vegetables. Consumption of poultry, pickles and cheese do not differ between groups among women.

Conclusion. People who consume alcoholic beverages have a pronounced nutritional imbalance, characterized by a higher consumption of red meat, especially processed, high-fat dairy products, salt, and in women, confectionery.

Keywords: dietary pattern, eating habits, alcohol consumption, alcohol, ESSE-RF study.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Rytova A. I. ORCID: 0000-0003-2871-4593, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 13/04-2021

Revision Received: 23/05-2021

Accepted: 25/05-2021

For citation: Karamnova N. S., Rytova A. I., Shvabskaya O. B., Shalnova S. A., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M. Association of alcohol consumption and dietary patterns in the adult population: data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2883. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2883

АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, ВП — высокое потребление, ДИ — доверительный интервал, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляют/неупотребляющие, ОЖ — ожирение, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — российское эпидемиологическое исследование "Эпидемиология факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации".

В 2016г потребление алкоголя отмечено экспертами как седьмой по значимости фактор риска (ФР), вносящий вклад в общую смертность и потерю здоровых лет жизни населения в возрасте 15-49 лет [1]. Суммируя результаты системных обзоров, некоторые исследователи делают вывод, что "отсутствие потребления алкоголя улучшает здоровье" [2], несмотря на то, что результаты многих крупных исследований демонстрируют различный вклад потребления алкоголя в прогноз и жизненный статус. Умеренный уровень потребления алкоголя рассматривался исследователями как протективный в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тогда как высокое потребление увеличивало риск заболеваемости и высокой смертности в отношении всех хронических неинфекционных заболеваний. Однако, как утверждают некоторые авторы, протективный эффект потребления алкоголя в умеренных дозах нивелируется повреждающим действием и высоким риском в отношении онкологических заболеваний [2]. Неблагоприятный эффект от потребления алкоголя усиливается вкладом нездорового характера питания, которые часто ассоциированы [3].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что потребление алкогольных напитков существенно влияет на характер питания [4-7]. Результаты свидетельствуют о прямой зависимости

между уровнем потребления алкоголя и степенью дисбаланса в характере питания, выражающегося в повышенном потреблении животных жиров, соли, насыщенных жирных кислот и низком — пищевой клетчатки, кальция, мононенасыщенных жиров [4-7]. Исследователи отмечают, что с увеличением уровня потребления алкоголя в рационе питания снижается частота потребления и доля продуктов, обеспечивающих протективный вклад, таких как овощи и фрукты, цельные злаки, молочные продукты низкой жирности, одновременно с этим отмечается более высокая частота потребления животных продуктов, кофе, чая и картофеля [4, 5]. Некоторые исследователи выделяют определенные модели питания, связанные с преимущественным потреблением конкретного вида алкогольного напитка [8, 9]. Результаты проведенного в Дании исследования выявили наибольшие различия в пищевых привычках между людьми, которые предпочитали вино, и теми, кто предпочитал пиво. Лица, предпочитающие пиво, потребляли больше мяса, безалкогольных напитков, маргарина и пикантных соленых закусок. В то же время лица, предпочитающие вино, имели более здоровые привычки, чаще потребляли овощи и фрукты, имели меньшую энергоценность рациона по сравнению с любителями пива [8]. В Испанском же исследовании у лиц, употребляющих вино, было отмечено

более высокое потребление клетчатки и оливкового масла и более низкое потребление общего жира, молочных продуктов, газированных напитков с добавленными сахарами, а также фаст-фуда по сравнению с лицами, употребляющими другие алкогольные напитки, и непьющими [9]. Однако авторы системного обзора, изучающие ассоциацию потребления алкогольных напитков и типов питания, включившие в анализ 16 исследований, в заключении отметили, что выбор алкогольного напитка определяет исходный тип питания человека, а не наоборот [10]. Некоторые исследователи высказывают предположение, что наблюдаемые различия в ассоциациях между употреблением вина, пива и других спиртных напитков и смертностью могут быть обусловлены сопутствующими пищевыми привычками, которые различаются в зависимости от вида потребляемого напитка. Тем не менее, в большинстве исследований, изучающих взаимосвязь потребления алкоголя и образа жизни, обращается внимание на потребление алкоголя в целом [7, 11, 12].

Так или иначе, авторы всех исследований отмечают наличие связи между характером питания и потреблением алкоголя, однако популяционные характеристики данных ассоциаций имеют различия в разных странах, что и обусловило выполнение настоящей работы.

Цель — изучение ассоциаций употребления алкогольных напитков и характера питания во взрослой популяции Российской Федерации.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (22217 человек, из них 8519 мужчин и 13698 женщин) из 13 регионов Российской Федерации (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города: Самара, Оренбург, Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания, Красноярский край), обследованные в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие. Отклик в целом составил ~80% [13].

Для оценки питания и пищевых привычек использовался вопросник частоты приема 13 основных групп пищевых продуктов (красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринады, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты — молоко, кефир, йогурт, сметана/сливки, творог, сыр) с 4-мя критериями частоты

потребления: “не употребляю/редко”; “1-2 раза в мес.”; “1-2 раза в нед.” и “ежедневно/почти ежедневно”. Молочные продукты по уровню жирности группировались согласно критериям российских регламентирующих документов [14]. Критерии оценки адекватности уровня потребления и соответствия рациону здорового питания определялись согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения [15].

Ежедневное потребление кондитерских изделий, сладостей и/или потребление в день >12 ч.л./кусков сахара в сыровом виде расценивалось как “избыточное потребление добавленного сахара”. Избыточное потребление соли определялось при наличии одновременно в рационе 2-х из 3-х позиций: ежедневное потребление колбасных изделий и мясных деликатесов; ежедневное потребление солений и маринадов; досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед употреблением.

Потребление алкогольных напитков оценивалось по частоте и количеству их обычного приема однократно (за один прием) и за неделю. Оценивались следующие виды алкогольной продукции: пиво, сухие вина и шампанское, крепленые вина, домашние вина и настойки, крепкие напитки (водка, коньяк и др.). Дополнительно проводился расчет уровня потребления этанола в нед. суммарно с учетом каждого вида алкогольной продукции. К группе “малое потребление” (МП) отнесены женщины и мужчины, потребляющие <42 г и <84 г этанола/нед., соответственно, к категории “умеренное потребление” (УП) — 42 г и 84 г, к группе “высокое потребление” (ВП) алкоголя — 84 г и 168 г этанола/нед.

В рамках данной публикации статистический анализ выполнялся на когорте респондентов, имеющих полные данные о характере питания (19437 человек, из них: 7306 мужчин и 12131 женщина).

Поскольку в данных о потреблении алкогольных напитков были пропуски в ответах респондентов, для восстановления пропущенных данных в ответах на вопросы “Как часто Вы употребляете спиртные напитки?” и “Сколько Вы обычно выпиваете за один прием?” был использован алгоритм восстановления данных. Для каждой категории спиртных напитков формировалась таблица со столбцами “пол”, “возрастная группа”, “статус образования”, “тип поселения”, “средняя частота потребления в неделю”, “среднее количество за один прием”. Каждая возможная комбинация значений первых четырех столбцов определяла подгруппу, к которой могут принадлежать респонденты. Для каждой подгруппы вычислялись средние значения, указанные в последних двух столбцах. В случае, когда у респондента был пропущен ответ на вопрос “Как часто Вы употребляете спиртные напитки?” или на вопрос “Сколько Вы обычно выпиваете за один прием?”, пропущенное значение восстанавливалось по среднему столбца “Средняя частота потребления в неделю” или столбца “Среднее количество за один прием” соответственно подгруппе, к которой принадлежал респондент.

Статистический анализ проводился с использованием библиотек Scipy 1.1.0, NumPy 1.14.3 для Python 3.6.5 (Python Software Foundation, Delware, USA) и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Проводился расчет среднего значения (М), 95% нижнего и верхнего доверительных интервалов (ДИ) значений среднего. Для ис-

Таблица 1

Характеристика контингента

	НУ, n=4155		МП, n=12791		УП, n=1786		ВП, n=705	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	1201	16,4	4509	61,7	1118	15,3	478	6,5
Женщины	2954	24,4	8282	68,3	668	5,5	227	1,9
Возрастные группы								
25-34 лет	654	16,0	2759	67,7	499	12,2	166	4,1
35-44 лет	661	17,2	2481	64,5	491	12,8	212	5,5
45-54 лет	1149	21,0	3614	66,2	494	9,0	205	3,8
55-64 лет	1691	27,9	3937	65,1	302	5,0	122	2,0
Образовательный статус								
Ниже среднего	244	28,9	464	55,0	75	8,9	60	7,1
Среднее	2308	22,8	6488	64,0	947	9,3	400	3,9
Выше среднего	1603	19,0	5839	69,1	764	9,0	245	2,9
Тип поселения								
Город	3182	20,2	10538	66,9	1460	9,3	567	3,6
Село	973	26,4	2253	61,1	326	8,8	138	3,7
Семейное положение								
Неженат/незамужем	611	21,5	1884	66,4	250	8,8	93	3,3
Женат/замужем	2538	20,2	8256	65,9	1269	10,1	473	3,8
Разведен(а)	538	21,1	1681	65,9	225	8,8	106	4,2
Вдовец/вдова	437	31,6	876	63,4	38	2,7	31	2,2
Материальный доход								
Очень низкий	398	36,8	596	55,1	55	5,1	33	3,0
Низкий	1360	25,6	3404	64,0	387	7,3	164	3,1
Средний	1680	19,5	5813	67,6	817	9,5	292	3,4
Высокий	626	16,1	2608	67,3	457	11,8	186	4,8
Очень высокий	65	14,3	297	65,6	63	13,9	28	6,2
Регион								
Приморский край	590	34,6	914	53,6	158	9,3	42	2,5
Республика Северная Осетия-Алания	843	53,0	646	40,6	60	3,8	42	2,6
Ивановская область	194	11,1	1293	73,8	189	10,8	75	4,3
Тюменская область	257	18,3	1026	73,0	80	5,7	42	3,0
Вологодская область	243	16,3	1010	67,6	193	12,9	49	3,3
Кемеровская область	218	13,9	993	63,5	270	17,3	84	5,4
Томская область	168	11,7	1000	69,7	163	11,4	103	7,2
Самарская область	274	17,8	1080	70,3	143	9,3	40	2,6
г. Санкт-Петербург	130	9,0	1099	75,7	144	9,9	79	5,4
Оренбургская область	290	20,6	1018	72,3	65	4,6	35	2,5
Красноярский край	225	16,2	933	67,4	189	13,6	38	2,7
Воронежская область	420	28,0	984	65,6	67	4,5	28	1,9
Волгоградская область	303	25,0	795	65,6	65	5,4	48	4,0
Статус курения								
Никогда не курил(а)	2989	25,4	8011	68,0	596	5,1	180	1,5
Курил(а), бросил(а)	556	16,4	2182	64,3	474	14,0	183	5,4
Курит в настоящее время	610	14,3	2598	60,9	716	16,8	342	8,0
Уровень потребления этанола, г/нед.								
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Мужчины	0	0,0-0,0	32,8	32,1-33,5	116,9	115,5-118,3	320,3	299,9-340,8
Женщины	0	0,0-0,0	10,8	10,6-11,1	57,4	56,5-58,2	181,7	156,7-206,6

Примечание: ВП — высокое потребление, ДИ — доверительный интервал, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляют/неупотребляющие, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

следования гипотезы о наличии тренда при переходе от группы “неупотребляющее” (НУ) к группам МП, УП, ВП применялся тест Кохрана-Армитажа в случае бинарных данных и тест Джонкхира в случае непрерывных

данных. Гипотеза о равенстве средних значений проверялась с помощью теста Краскела-Уоллиса. Множественная логистическая регрессия проводилась с поправками на возраст, семейное положение, статус образования,

уровень денежного дохода, тип поселения и статус курения. Непрерывная переменная “Возраст” была разделена на четыре группы по десятилетиям “25-34 лет” (референсная группа), “35-44 лет”, “45-54 лет”, “55-64 лет” и рассматривалась как категориальная. Результаты принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1. Пятая часть взрослого населения совсем не употребляет алкогольную продукцию (20,4%), из лиц употребляющих, основную группу составляют лица с МП (65,0%), УП отмечается у 10,4% и ВП у 4,2% россиян. Мужчины чаще и больше употребляют алкогольные напитки, чем женщины, с возрастом наблюдается снижение употребления. Большая доля лиц, не употребляющих алкогольные напитки, отмечается среди респондентов с низким образовательным статусом, проживающих в сельской местности, с низким уровнем

денежного дохода, среди никогда не куривших, а также среди лиц, потерявших супруга. Чаше ВП алкоголя наблюдается среди мужчин 35-44 лет, лиц с образованием ниже среднего, курящих, с высоким и очень высоким уровнями денежного дохода. Региональные различия в показателях очень вариабельны. Так, показатель группы НУ варьирует от 9,0 до 53,0%, в группе МП — от 40,6 до 75,5%, в группе УП — от 3,8 до 17,3% и от 1,9 до 7,2% в группе ВП. Группа НУ самая многочисленная в Республике Северная Осетия-Алания, а малочисленная — в г. Санкт-Петербург. Больше всего лиц с ВП в Томском регионе — 7,2 vs 1,9% в Воронежском.

Характеристика потребления по частоте и количеству отдельных видов алкогольной продукции среди мужчин и женщин представлена в таблице 2. Мужчины чаще предпочитают крепкие напитки (водка, коньяк), пиво и сухие вина, в меньшей степени крепленые вина и домашние настойки. Дан-

Таблица 2

Частота и количество потребления алкогольных напитков среди обследованных

	Мужчины						р тренд*	Статистика тренда
	МП, n=4509		УП, n=1118		ВП, n=478			
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ		
Пиво								
% употребляющих	55,3		82,8		87,2		<0,0001	19,6
% употребляющих реже 1 раз/нед.	61,99		35,31		22,30		<0,0001	-18,4
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,7	0,68-0,72	1,26	1,18-1,35	2,59	2,33-2,85	<0,0001	
Количество за 1 прием, мл	735,2	718,3-752,0	1195,7	1154,4-1236,9	1601,2	1496,8-1705,5	<0,0001	
Количество за нед., мл	493,7	477,9-509,5	1308,8	1257,1-1360,6	3280,3	2942,7-3617,9	<0,0001	
Сухие вина, шампанское								
% употребляющих	42,5		41,4		39,1		0,137	-1,5
% употребляющих реже 1 раз/нед.	92,8		88,9		74,9		<0,0001	-7,7
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,30	0,28-0,31	0,45	0,38-0,52	0,96	0,69-1,23	<0,0001	
Количество за 1 прием, мл	258,7	251,8-265,6	366,9	341,8-391,9	539,6	467,3-611,9	<0,0001	
Количество за нед., мл	74,2	70,5-77,9	153,4	135,1-171,8	429,2	320,8-537,6	<0,0001	
Крепленые вина								
% употребляющих	7,7		10,2		18,2		<0,0001	7,4
% употребляющих реже 1 раз/нед.	96,3		90,4		67,8		<0,0001	-7,7
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,21	0,18-0,23	0,31	0,24-0,39	1,37	0,87-1,87	<0,0001	
Количество за 1 прием, мл	215,4	200,8-230,0	293,4	260,7-326,1	492,6	392,6-592,7	<0,0001	
Количество за нед., мл	40,9	36,1-45,9	87,2	66,7-107,7	511,0	327,7-694,4	<0,0001	
Домашние крепкие настойки								
% употребляющих	6,5		11,9		21,8		<0,0001	11,8
% употребляющих реже 1 раз/нед.	90,5		84,3		65,4		<0,0001	-5,8
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,33	0,28-0,39	0,50	0,39-0,61	1,27	0,86-1,68	<0,0001	
Количество за 1 прием, мл	179,1	164,1-194,2	247,0	219,3-274,7	440,8	362,4-519,3	<0,0001	
Количество за нед., мл	45,3	40,4-50,2	99,7	87,5-111,8	378,4	272,2-484,7	<0,0001	
Водка, коньяки другие крепкие напитки								
% употребляющих	75,0		95,1		95,6		<0,0001	16,2
% употребляющих реже 1 раз/нед.	87,3		66,7		45,3		<0,0001	-23,4
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,43	0,42-0,45	0,80	0,74-0,85	1,49	1,30-1,67	<0,0001	
Количество за 1 прием, мл	185,8	181,9-189,8	309,4	299,5-319,3	481,8	444,7-518,8	<0,0001	
Количество за нед., мл	72,6	70,7-74,6	204,3	197,5-211,1	493,7	446,7-540,7	<0,0001	

Таблица 2. Продолжение

	Женщины						
	МП, n=8288		УП, n=668		ВП, n=227		
	Пиво						
% употребляющих	35,9		71,9		71,8		<0,0001 19,6
% употребляющих реже 1 раз/нед.	85,7		62,1		38,7		<0,0001 -18,3
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,39	0,38-0,40	0,68	0,63-0,72	1,67	1,32-2,01	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	487,8	476,5-499,2	1015,7	962,2-1069,3	1223,4	1080,8-1366,1	<0,0001
Количество за нед., мл	198,5	191,2-205,8	664,4	625,2-703,6	1613,2	1279,9-1946,5	<0,0001
	Сухие вина, шампанское						
% употребляющих	70,7		61,7		61,2		<0,0001 -5,4
% употребляющих реже 1 раз/нед.	94,8		74,5		57,6		<0,0001 -22,3
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,23	0,22-0,23	0,50	0,43-0,58	1,23	0,88-1,59	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	220,1	216,8-223,3	391,7	364,9-418,3	457,4	399,7-515,1	<0,0001
Количество за нед., мл	50,5	49,1-51,9	174,7	157,5-191,9	439,8	312,1-567,4	<0,0001
	Крепленые вина						
% употребляющих	8,7		13,0		15,4		<0,0001 4,9
% употребляющих реже 1 раз/нед.	96,96		86,21		68,57		<0,0001 -8,1
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,17	0,16-0,18	0,31	0,25-0,37	1,13	0,39-1,87	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	176,8	168,3-185,4	257,3	229,4-285,1	381,3	289,2-473,4	<0,0001
Количество за нед., мл	30,2	27,4-32,9	75,6	60,3-90,9	240,2	125,4-354,9	<0,0001
	Домашние крепкие настойки						
% употребляющих	5,7		16,6		23,4		<0,0001 14,4
% употребляющих реже 1 раз/нед.	97,5		88,3		49,1		<0,0001 -11,4
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,18	0,16-0,20	0,34	0,28-0,39	1,49	0,88-2,10	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	130,5	122,8-138,2	215,2	193,9-236,4	396,0	282,5-509,5	<0,0001
Количество за нед., мл	21,3	19,2-23,4	63,9	54,3-73,7	428,2	153,1-703,3	<0,0001
	Водка, коньяк и другие крепкие напитки						
% употребляющих	47,9		78,4		78,1		<0,0001 16,3
% употребляющих реже 1 раз/нед.	96,9		75,6		51,7		<0,0001 -28,1
Частота потребления, 1 раз/нед.	0,22	0,22-0,23	0,48	0,43-0,53	1,44	1,12-1,77	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	118,8	116,5-121,2	239,4	226,4-252,5	341,3	293,1-389,5	<0,0001
Количество за нед., мл	25,6	24,9-26,4	93,4	88,1-98,7	290,7	239,9-341,5	<0,0001

Примечание: * — для расчета р тренда для % употребляющих использовался тест Кохрана-Армитажа, в остальных случаях — тест Джонкхир. ВП — высокое потребление, ДИ — доверительный интервал, МП — малое потребление/мало потребляющие, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

ные предпочтения сохраняются во всех категориях употребления алкогольной продукции среди мужчин. У женщин прослеживается аналогичный выбор, но, в отличие от мужчин, предпочтение сухим винам оказывает в 1,5 раза большее число россиянок — 64,5 vs 41,02%, и в категории МП первенство по популярности напитка отдается сухому вину и шампанскому. У мужчин прослеживается положительный тренд в увеличении количества потребления всех видов алкогольной продукции, а также процента употребляющих (кроме категории “сухое вино”), при одновременном снижении доли лиц, употребляющих данный напиток реже 1 раза в нед. Среди женщин отмечается аналогичная ситуация, с той лишь разницей, что количество употребления всех видов напитков меньше, чем у мужчин, и в категории “сухое вино” у женщин наблюдается достоверно значимый тренд на снижение процента потребляющих.

Характер питания как у мужчин, так и у женщин меняется в зависимости от уровня потребления алкоголя, что выражается в изменении профиля ежедневного потребления основных групп продуктов. В таблице 3 представлена характеристика ежедневного употребления рацион-формирующих продуктов и отдельные пищевые привычки в зависимости от категории потребления алкоголя. Как у мужчин, так и у женщин с ростом употребления алкоголя прослеживаются выраженные статистически достоверные тренды увеличения потребления красного мяса, мясоколбасных изделий и деликатесов, добавленного сахара в сырьевом виде. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении привычки к досаливанию уже готовых блюд, недостаточного присутствия в рационе сырых овощей и фруктов, использования животных жиров в приготовлении пищи. С увеличением потребления алкогольных напитков без половых различий

Таблица 3

Ежедневное потребление продуктов, пищевые привычки и пищевые модели
среди обследованных с разным уровнем потребления алкогольных напитков

	Уровень потребления алкоголя												р тренд*	Статистика тренда
	НУ			МП			УП			ВП				
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ		
Красное мясо														
Мужчины	577	48	45,2-50,9	2324	51,5	50,1-53,0	627	56,1	53,2-59,0	278	58,2	53,7-62,6	<0,0001	4,71
Женщины	993	33,6	31,9-35,3	3237	39,1	38,0-40,1	297	44,5	40,7-48,2	93	41	34,5-47,4	<0,0001	5,93
Рыба, морепродукты														
Мужчины	148	12,3	10,5-14,2	526	11,7	10,7-12,6	96	8,6	6,9-10,2	42	8,8	6,2-11,3	0,0013	-3,22
Женщины	340	11,5	10,4-12,7	780	9,4	8,8-10,0	61	9,1	6,9-11,3	29	12,8	8,4-17,2	0,0502	-1,96
Птица														
Мужчины	325	27,1	24,5-29,6	1180	26,2	24,9-27,5	263	23,5	21,0-26,0	113	23,6	19,8-27,5	0,0305	-2,16
Женщины	818	27,7	26,1-29,3	2361	28,5	27,5-29,5	188	28,1	24,7-31,6	77	33,9	27,7-40,1	0,1337	1,49
Мясоколбасные изделия и деликатесы														
Мужчины	294	24,5	22,0-26,9	1134	25,1	23,9-26,4	363	32,5	29,7-35,2	168	35,1	30,9-39,4	<0,0001	6,01
Женщины	513	17,4	16,0-18,7	1664	20,1	19,2-21,0	157	23,5	20,3-26,7	71	31,3	25,2-37,4	<0,0001	5,74
Соления и маринады														
Мужчины	147	12,2	10,4-14,1	462	10,2	9,4-11,1	136	12,2	10,2-14,1	75	15,7	12,4-19,0	0,0431	2,02
Женщины	303	10,3	9,2-11,4	741	8,9	8,3-9,6	60	9	6,8-11,2	26	11,5	7,3-15,6	0,283	-1,07
Крупы макаронные изделия														
Мужчины	527	43,9	41,1-46,7	1910	42,4	40,9-43,8	451	40,3	37,5-43,2	200	41,8	37,4-46,3	0,1563	-1,42
Женщины	1232	41,7	39,9-43,5	3267	39,4	38,4-40,5	247	37	33,3-40,6	86	37,9	31,5-44,2	0,0091	-2,61
Свежие овощи и фрукты														
Мужчины	633	52,7	49,9-55,5	2312	51,3	49,8-52,7	529	47,3	44,4-50,2	196	41	36,6-45,4	<0,0001	-4,69
Женщины	1950	66	64,3-67,7	5491	66,3	65,3-67,3	403	60,3	56,6-64,0	125	55,1	48,5-61,6	0,0025	-3,02
Бобовые														
Мужчины	69	5,7	4,4-7,1	187	4,1	3,6-4,7	35	3,1	2,1-4,2	12	2,5	1,1-3,9	0,0003	-3,61
Женщины	214	7,2	6,3-8,2	327	3,9	3,5-4,4	21	3,1	1,8-4,5	12	5,3	2,4-8,2	<0,0001	-5,94
Сладости, кондитерские изделия														
Мужчины	563	46,9	44,1-49,7	1929	42,8	41,3-44,2	502	44,9	42,0-47,8	198	41,4	37,0-45,9	0,1452	-1,46
Женщины	1346	45,6	43,8-47,4	4407	53,2	52,1-54,3	352	52,7	48,9-56,5	102	44,9	38,4-51,5	<0,0001	4,52
Молоко, кефир, йогурт														
Мужчины	554	46,1	43,3-49,0	2039	45,2	43,8-46,7	470	42	39,1-44,9	204	42,7	38,2-47,1	0,0377	-2,08
Женщины	1469	49,7	47,9-51,5	4639	56	54,9-57,1	335	50,1	46,3-54,0	101	44,5	38,0-51,0	0,0835	1,73
Сметана, сливки														
Мужчины	247	20,6	18,3-22,9	942	20,9	19,7-22,1	235	21	18,6-23,4	99	20,7	17,1-24,4	0,8777	0,15
Женщины	651	22	20,5-23,5	1672	20,2	19,3-21,1	110	16,5	13,6-19,3	53	23,3	17,8-28,9	0,0237	-2,26
Творог														
Мужчины	218	18,2	16,0-20,3	708	15,7	14,6-16,8	98	8,8	7,1-10,4	40	8,4	5,9-10,9	<0,0001	-7,38
Женщины	752	25,5	23,9-27,0	1767	21,3	20,5-22,2	89	13,3	10,7-15,9	37	16,3	11,5-21,1	<0,0001	-7,04
Сыр														
Мужчины	445	37,1	34,3-39,8	1617	35,9	34,5-37,3	378	33,8	31,0-36,6	157	32,8	28,6-37,1	0,0395	-2,06
Женщины	1282	43,4	41,6-45,2	3659	44,2	43,1-45,2	284	42,5	38,8-46,3	95	41,9	35,4-48,3	0,8874	-0,14
Досаливание приготовленной пищи														
Мужчины	534	44,5	41,6-47,3	2086	46,3	44,8-47,7	583	52,1	49,2-55,1	279	58,4	53,9-62,8	<0,0001	5,95
Женщины	1132	38,3	36,6-40,1	3499	42,2	41,2-43,3	311	46,6	42,8-50,3	128	56,4	49,9-62,9	<0,0001	6,24
Недостаточное потребление овощей/фруктов														
Мужчины	568	47,3	44,5-50,1	2197	48,7	47,3-50,2	589	52,7	49,8-55,6	282	59	54,6-63,4	<0,0001	4,69
Женщины	1004	34	32,3-35,7	2791	33,7	32,7-34,7	265	39,7	36,0-43,4	102	44,9	38,4-51,5	0,0025	3,02
Избыточное потребление соли														
Мужчины	719	59,9	57,1-62,6	2767	61,4	59,9-62,8	771	69	66,2-71,7	351	73,4	69,5-77,4	<0,0001	6,56
Женщины	1556	52,7	50,9-54,5	4627	55,9	54,8-56,9	408	61,1	57,4-64,8	162	71,4	65,4-77,3	<0,0001	6,04

Таблица 3. Продолжение

	Уровень потребления алкоголя												р тренд*	Статистика тренда
	НУ			МП			УП			ВП				
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ		
Избыточное потребление сахара														
Мужчины	604	50,3	47,5-53,1	2055	45,6	44,1-47,0	548	49	46,1-52,0	215	45	40,5-49,5	0,2763	-1,09
Женщины	1371	46,4	44,6-48,2	4490	54,2	53,1-55,3	361	54	50,3-57,8	106	46,7	40,2-53,2	<0,0001	4,84
Использование животных жиров в приготовлении пищи														
Мужчины	848	70,6	68,0-73,2	3466	76,9	75,6-78,1	848	75,8	73,3-78,4	373	78	74,3-81,8	0,0021	3,07
Женщины	2078	70,3	68,7-72,0	6354	76,7	75,8-77,6	497	74,4	71,1-77,7	175	77,1	71,6-82,6	<0,0001	5,09
Потребление добавленного сахара в сыром виде (чайная ложка, кубик)														
	М		95% ДИ	М		95% ДИ	М		95% ДИ	М		95% ДИ	р тренд**	
Мужчины	6		5,7-6,3	5,83		5,7-6,0	6,55		6,2-6,9	6,8		6,3-7,3	<0,0001	
Женщины	4,1		4,0-4,2	4,41		4,3-4,5	4,26		4,0-4,6	4,45		3,9-5,0	0,0007	

Примечание: * — расчет р-значений по тесту Кохрана-Армитажа, ** — по тесту Джонкхира. ВП — высокое потребление, ДИ — доверительный интервал, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляют/неупотребляющие, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

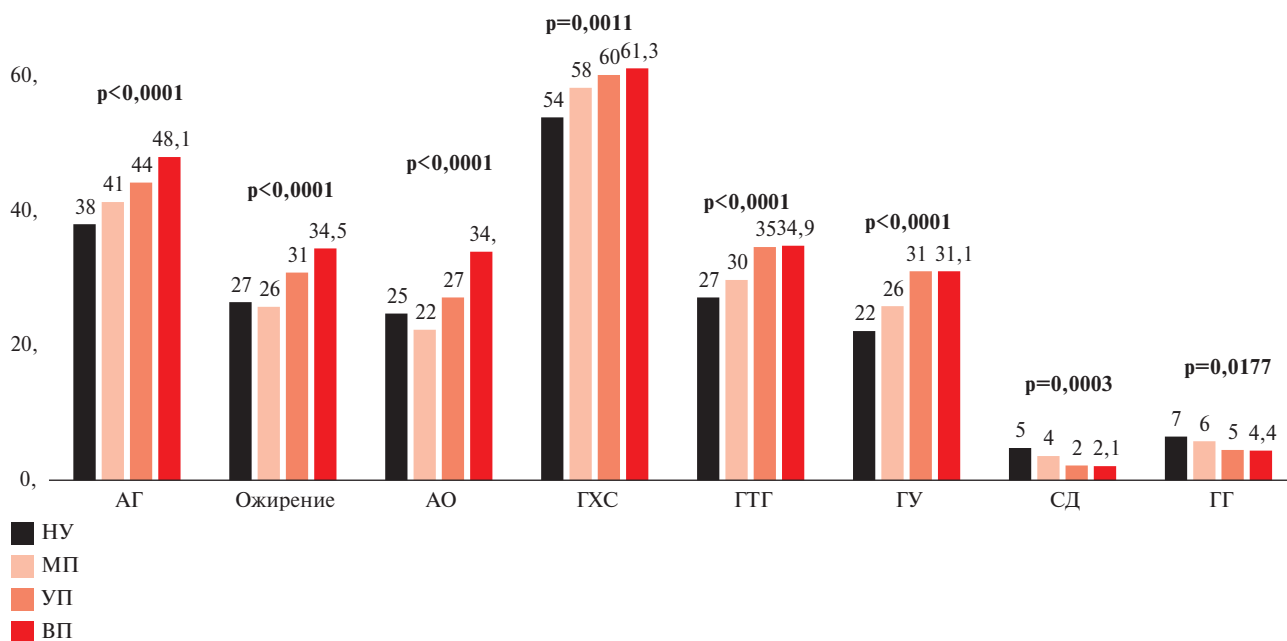


Рис. 1 Частота АЗФ среди мужчин с разным уровнем потребления алкогольных напитков.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВП — высокое потребление, ГГ — гипергликемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ГХС — гиперхолестеринемия, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляют/неупотребляющие, СД — сахарный диабет, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

прослеживаются статистически достоверные отрицательные тренды потребления овощей и фруктов в сыром виде, рыбо- и морепродуктов, бобовых и творога. У мужчин различия наблюдаются в снижении потребления птицы, жидких форм молочной продукции (молоко, кефир, йогурт и др.), сыра и увеличении потребления солений с ростом потребления алкоголя, в отличие от женщин, у которых подобные тренды отсутствуют. Однако среди женщин отмечаются иные изменения в характере питания. С ростом потребления алкоголя снижается присутствие в ежедневном рационе круп

и макаронных изделий и повышается потребление сладостей/кондитерских изделий и молочных продуктов (кроме сметаны и сливок). Также у женщин отмечается выраженный растущий тренд избыточного потребления сахара, но только до категории лиц с ВП алкоголя, среди которых этот показатель аналогичен группе НУ. Такая же ситуация и с ежедневным потреблением сметаны и сливок, однако, тренд в данном случае убывающий.

Анализ данных в логистической модели показал, что не все вышеизложенные различия в рационах питания по уровню потребления алкоголя сохра-

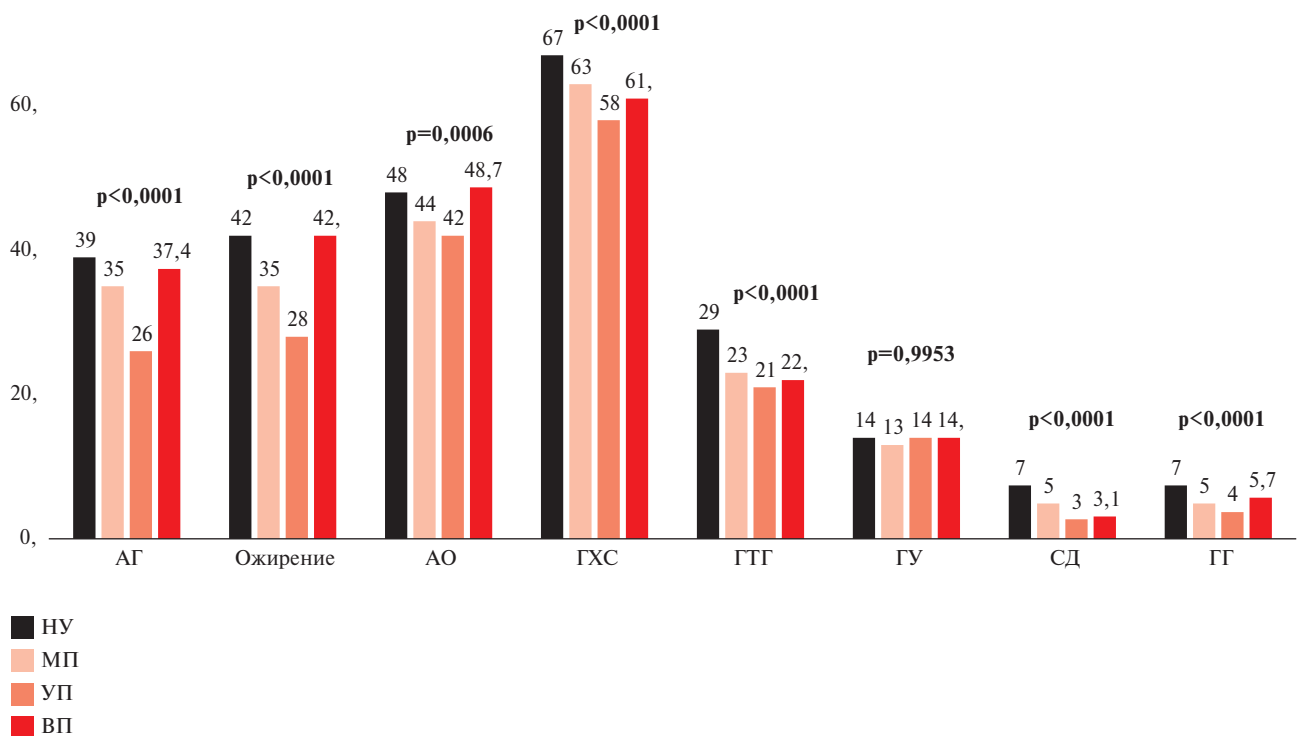


Рис. 2 Частота АЗФР среди женщин с разным уровнем потребления алкогольных напитков.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ВП — высокое потребление, ГГ — гипергликемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ГХС — гиперхолестеринемия, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляют/неупотребляющие, СД — сахарный диабет, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

няются, однако высоко устойчивые тренды остаются и демонстрируют достоверные ассоциации. Среди всех категорий потребления алкоголя у мужчин выделяется лишь одна пищевая привычка — использование животных жиров в приготовлении пищи. Так, в сравнении с НУ, мужчины категорий МП, УП и ВП чаще потребляют пищу, приготовленную на животных жирах — отношение шансов (ОШ) 1,42, 95% ДИ: 1,23-1,64 ($p < 0,0001$), ОШ 1,36, 95% ДИ: 1,13-1,65 ($p = 0,0013$) и ОШ 1,51, 95% ДИ: 1,17-1,94 ($p = 0,0016$), соответственно. Остальные же различия в рационах наблюдаются только по отдельным категориям употребления алкогольных напитков. По сравнению с лицами НУ, мужчины групп УП и ВП чаще употребляют красное мясо — ОШ 1,22, 95% ДИ: 1,03-1,44 ($p = 0,0203$) и ОШ 1,36, 95% ДИ: 1,09-1,69 ($p = 0,0059$), мясоколбасные изделия — ОШ 1,37, 95% ДИ: 1,14-1,65 ($p = 0,001$) и ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,17-1,87 ($p = 0,0011$), досаливают приготовленную пищу — ОШ 1,26, 95% ДИ: 1,07-1,5 ($p = 0,0063$) и ОШ 1,52, 95% ДИ: 1,22-1,89 ($p = 0,0002$) и реже потребляют рыбные продукты — ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,5-0,88 ($p = 0,0038$) и ОШ 0,67, 95% ДИ: 0,47-0,97 ($p = 0,0336$), бобовые — ОШ 0,58, 95% ДИ: 0,38-0,89 ($p = 0,0124$) и ОШ 0,44, 95% ДИ: 0,24-0,83 ($p = 0,0117$) и творог — ОШ 0,49, 95% ДИ: 0,38-0,63 ($p < 0,0001$) и ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,33-0,67 ($p < 0,0001$), соответственно. Более редкое потребление птицы достоверно только для

группы УП — ОШ 0,8, 95% ДИ: 0,66-0,97 ($p = 0,0253$), овощей и фруктов в сыром виде для группы ВП — ОШ 0,69, 95% ДИ: 0,55-0,86 ($p = 0,0011$) и сладостей для группы МП — ОШ 0,85, 95% ДИ: 0,75-0,97 ($p = 0,0159$). По уровню ежедневного потребления круп, макаронных изделий, жидких форм молочной продукции (молоко, кефир, йогурт), сыра и сметаны достоверных различий между группами потребления алкоголя у мужчин нет. По уровню ежедневного потребления солений и маринадов достоверных различий между группами не прослеживалось, однако при оценке суммарного еженедельного и ежедневного их употребления они обозначились. Так, частое потребление солений у лиц УП и ВП выше — ОШ 1,23, 95% ДИ: 1,04-1,45 ($p = 0,015$) и ОШ 1,39, 95% ДИ: 1,12-1,73 ($p = 0,0027$), соответственно, по сравнению с лицами НУ. Это отразилось в интегральной оценке избыточного потребления соли, которое в группах УП и ВП выше — ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,17-1,67 ($p = 0,0002$) и ОШ 1,69, 95% ДИ: 1,26-2,04 ($p < 0,0001$), соответственно. Лица, потребляющие алкогольные напитки, в рацион включают молочные продукты с высоким содержанием жира, в отличие от лиц НУ алкоголь, предпочитающих низкожировую продукцию. По сравнению с НУ избыточное потребление молочного жира выше у мужчин МП — ОШ 1,89, 95% ДИ: 1,32-2,7 ($p = 0,0005$) и категории ВП — ОШ 3,69, 95% ДИ: 1,43-9,49 ($p = 0,0068$).

Таблица 4

Средние уровни алиментарно-зависимых факторов
у мужчин и женщин по уровню потребления алкоголя

	НУ			МП			УП			ВП			р* тренд	р** тренд	
	N	n	M	95% ДИ	n	M	95% ДИ	n	M	95% ДИ	n	M			95% ДИ
Мужчины															
САД	7306	1201	134,5	133,4-135,5	4509	135,8	135,2-136,3	1118	136,2	135,2-137,2	478	138,6	136,9-140,3	0,0001	<0,0001
ДАД	7306	1201	82,5	81,9-83,2	4509	83,6	83,3-83,97	1118	85,2	84,5-85,9	478	86,6	85,5-87,6	<0,0001	<0,0001
ИМТ	7306	1201	27,5	27,3-27,8	4509	27,5	27,4-27,7	1118	28,2	27,8-28,5	478	28,5	27,98-28,96	<0,0001	<0,0001
ОТ	7290	1199	92,4	91,6-93,5	4498	92,4	91,99-92,8	1117	94,3	93,5-95,1	476	96,1	94,8-97,4	<0,0001	<0,0001
ОХС	7306	1201	5,2	5,1-5,2	4509	5,3	5,3-5,3	1118	5,4	5,3-5,5	478	5,4	5,3-5,5	<0,0001	<0,0001
ТГ	7306	1201	1,5	1,5-1,6	4509	1,6	1,5-1,6	1118	1,7	1,6-1,8	478	1,7	1,6-1,8	0,0002	0,0002
МК	6593	1096	345,9	340,6-351,2	4108	353,1	350,3-355,9	955	363,3	357,6-369,1	434	368,0	359,2-376,7	<0,0001	<0,0001
ЛВП	7306	1201	1,2	1,2-1,3	4509	1,3	1,3-1,30	1118	1,3	1,3-1,4	478	1,4	1,3-1,4	<0,0001	<0,0001
ЛНП	7306	1201	3,3	3,3-3,4	4509	3,4	3,3-3,4	1118	3,4	3,4-3,5	478	3,4	3,3-3,5	0,0788	0,0118
Глюкоза	7305	1201	5,5	5,4-5,6	4508	5,4	5,4-5,5	1118	5,4	5,3-5,4	478	5,5	5,3-5,6	0,2957	0,221
Женщины															
САД	12131	2954	133,5	132,7-134,3	8282	131,1	130,6-131,5	668	127,3	125,9-128,8	227	131,0	128,4-133,7	<0,0001	<0,0001
ДАД	12131	2954	81,2	80,8-81,6	8282	81,0	80,8-81,2	668	79,8	78,98-80,6	227	82,7	81,1-84,3	0,0022	0,0512
ИМТ	12131	2954	29,2	28,98-29,5	8282	28,2	28,1-28,3	668	27,6	27,1-28,1	227	28,8	27,97-29,6	<0,0001	<0,0001
ОТ	12102	2953	87,5	86,97-88,1	8256	86,1	85,7-86,3	667	85,4	84,2-86,6	226	88,6	86,6-90,6	<0,0001	<0,0001
ОХС	12131	2954	5,6	5,5-5,6	8282	5,5	5,4-5,5	668	5,3	5,2-5,4	227	5,4	5,2-5,6	<0,0001	<0,0001
ТГ	12131	2954	15,5	1,46-1,53	8282	1,5	1,2-1,7	668	1,3	1,2-1,4	227	1,4	1,2-1,5	<0,0001	<0,0001
МК	11336	2815	276,4	273,3-279,5	7662	276,8	275,1-278,6	637	281,7	274,9-288,4	222	288,6	277,6-299,6	0,1044	0,0958
ЛВП	12131	2954	1,4	1,4-1,4	8282	1,5	1,5-1,5	668	1,5	1,5-1,6	227	1,5	1,5-1,6	<0,0001	<0,0001
ЛНП	12131	2954	3,5	3,48-3,56	8282	3,4	3,4-3,4	668	3,2	3,1-3,3	227	3,2	3,1-3,4	<0,0001	<0,0001
Глюкоза	12125	2952	5,4	5,3-5,4	8278	5,2	5,18-5,24	668	5,2	5,1-5,3	227	5,23	5,1-5,5	0,3898	0,5058

Примечание: * — расчет p-значения по тесту Краскала-Уоллиса, ** — по тесту Джонкхир. ВП — высокое потребление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — мочевая кислота, МП — малое потребление/мало потребляющие, НУ — не употребляющие/неупотребляющие, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, УП — умеренное потребление/умеренно потребляющие.

У женщин прослеживается больше различий в рационах. По сравнению с НУ алкоголь женщины в группах МП, УП и ВП достоверно чаще потребляют колбасные изделия и мясные деликатесы — ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,04-1,3 ($p=0,0081$), ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,04-1,58 ($p=0,0215$) и 1,85, 95% ДИ: 1,37-2,51 ($p<0,000$), соответственно, так же, как и любой источник животного белка ежедневно — ОШ 1,17, 95% ДИ: 1,07-1,27 ($p=0,0004$), ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,1-1,57 ($p=0,0022$) и ОШ 1,33, 95% ДИ: 1,01-1,77 ($p=0,0454$), соответственно, досаливают уже приготовленное блюдо — ОШ 1,23, 95% ДИ: 1,12-1,34 ($p<0,0001$), ОШ 1,37, 95% ДИ: 1,15-1,64 ($p=0,0004$) и ОШ 1,98, 95% ДИ: 1,5-2,61 ($p<0,000$), соответственно, и используют животные жиры в приготовлении пищи — ОШ 1,46, 95% ДИ: 1,33-1,61 ($p<0,0001$), ОШ 1,3, 95% ДИ: 1,07-1,58 ($p=0,0086$) и ОШ 1,47, 95% ДИ: 1,07-2,04 ($p=0,0192$), соответственно. Женщины из категории МП и УП чаще потребляют красное мясо — ОШ 1,15, 95% ДИ: 1,05-1,26 ($p=0,0019$) и ОШ 1,33, 95% ДИ: 1,11-1,58 ($p=0,0017$), кондитерские изделия — ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,18-1,41 ($p<0,0001$) и ОШ 1,24, 95% ДИ: 1,04-1,47 ($p=0,0164$) и реже крупы/макаронные изделия — ОШ 0,91, 95% ДИ: 0,84-1,0 ($p=0,0415$) и ОШ 0,82, 95% ДИ: 0,69-0,98 ($p=0,0313$), бобовые — ОШ 0,56, 95% ДИ: 0,29-0,75 ($p<0,0001$) и ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,29-0,75 ($p=0,0014$), а также творог — ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,73-0,9 ($p<0,0001$) и ОШ 0,56, 95% ДИ: 0,44-0,71 ($p<0,0001$), чаще регистрируется избыточное потребление добавленного сахара — ОШ 1,3, 95% ДИ: 1,19-1,41 ($p<0,0001$) и ОШ 1,25, 95% ДИ: 1,05-1,48 ($p=0,0125$), соответственно. Женщины из категории МП чаще ежедневно потребляют молоко, кефир и йогурт — ОШ 1,26, 95% ДИ: 1,15-1,47 ($p<0,0001$) и реже рыбопродукты — ОШ 0,82, 95% ДИ: 0,71-0,94 ($p=0,0049$). Россиянки УП достоверно реже ежедневно включают в свой рацион молочные продукты высокой жирности, такие как сметана и сливки — ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,6-0,94 ($p=0,0143$), а женщины с ВП алкоголя реже употребляют продукты фруктово-овощной группы — ОШ 0,68, 95% ДИ: 0,51-0,9 ($p=0,0067$). По уровню потребления птицы, солений и сыра достоверных различий между категориями потребления алкоголя у женщин не наблюдается. В интегральной оценке в сравнении с женщинами НУ алкоголь в категориях МП, УП и ВП чаще присутствует избыточное потребление соли — ОШ 1,18, 95% ДИ: 1,08-1,29 ($p=0,0002$), ОШ 1,36, 95% ДИ: 1,14-1,62 ($p=0,0008$) и ОШ 2,08, 95% ДИ: 1,54-2,82 ($p<0,0001$), соответственно, избыточное потребление молочного жира — ОШ 1,63, 95% ДИ: 1,34-2,0 ($p<0,0001$), ОШ 1,72, 95% ДИ: 1,11-2,68 ($p=0,0149$) и ОШ 2,12, 95% ДИ: 1,01-4,45 ($p=0,047$), избыточное потребление соли и добавленного сахара — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,24-1,53 ($p<0,0001$), ОШ 1,41, 95% ДИ:

1,15-1,73 ($p=0,0008$) и ОШ 1,73, 95% ДИ: 1,27-2,34 ($p=0,0004$), соответственно. Привычки, соответствующие рациону здорового питания, реже встречаются у женщин из категорий МП и УП — ОШ 0,64, 95% ДИ: 0,5-0,82 ($p=0,0004$) и ОШ 0,5, 95% ДИ: 0,28-0,92 ($p=0,0245$), соответственно.

Выраженные различия рационов питания в разных категориях потребления алкогольных напитков свидетельствуют о существенном увеличении доли энергоемких продуктов в ежедневном питании, что очевидно должно проявляться и в соответствующих различиях частоты алиментарно-зависимых факторов риска (АЗФР) ССЗ в этих категориях, потребляющих алкоголь. На рисунках 1, 2 и в таблице 4 представлены частота и средние уровни АЗФР ССЗ в категориях потребления алкогольных напитков, соответственно. Средние значения систолического, диастолического артериального давления, индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности у мужчин увеличиваются с ростом потребления алкоголя, образуя статистически достоверные выраженные растущие тренды. Исключение составляют показатели глюкозы крови, различия по которым в категориях потребления алкоголя не имеют статистической значимости. Одновременно с ростом уровня потребления алкоголя наблюдается увеличение частоты артериальной гипертензии, ожирения (ОЖ)/избыточной массы тела, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гиперурикемии, что также образует возрастающие статистически достоверные тренды. Нисходящие тренды продемонстрированы в показателях частоты сахарного диабета и гипергликемии. В целом, абсолютно все АЗФР у мужчин продемонстрировали статистически достоверные различия между категориями потребления алкоголя.

Среди женщин наблюдается иная ситуация. В отличие от мужчин, у женщин по артериальной гипертензии, ОЖ, абдоминальному ОЖ, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии наблюдается не линейный восходящий тренд, а наоборот, нисходящий и имеющий U-образную форму. Показатели ФР в категориях НУ и ВП очень близки по величине, а по ОЖ и абдоминальному ОЖ практически идентичны. По гиперурикемии статистическая достоверность тренда не подтверждена. Тренды по сахарному диабету и гипергликемии у мужчин имеют убывающий характер. Подобный характер трендов у женщин определяется и по средним значениям анализируемых ФР, сохраняется U-образная форма трендов и сопоставимость показателей категорий НУ и ВП.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали наличие связи уровня потребления

алкогольных напитков и характера питания. Анализ пищевых привычек показал, что как у мужчин, так и у женщин увеличение уровня потребления алкоголя ассоциировано с более высоким потреблением красного мяса и мясоколбасных изделий и снижением потребления продуктов растительного происхождения. Лица, употребляющие алкоголь, чаще досаливают приготовленную пищу и выбирают молочные продукты высокой жирности. В характере питания лиц, употребляющих спиртные напитки, наблюдается выраженный дисбаланс в виде высокого потребления соли, животных жиров, а у женщин еще и высокого потребления добавленного сахара. Чем выше уровень потребления алкоголя, тем более выражены данные нарушения. Подобные ассоциации с нарушениями в характере питания и формированием выраженного дисбаланса отмечаются практически во всех проведенных по данной тематике исследованиях [3-5, 7], а в некоторых дополнительно указывается на наличие у лиц, употребляющих алкоголь, дефицитных состояний по макро- и микронутриентам [4, 5, 7, 16].

У мужчин уровень потребления алкоголя ассоциирован не только с более энергоемким рационом, но и с растущим трендом АЗФР ССЗ в отличие от женщин, у которых ситуация прямо противоположная. Данные настоящего анализа согласуются с результатами другого российского исследования, проведенного в Кемеровской области, в котором у мужчин такие зависимости потребления алкоголя и наличия АЗФР носят преимущественно прямой линейный характер, а среди женщин представляют U-образную или J-образную ассоциацию [17]. Возможно, это связано с более низким уровнем употребления алкоголя среди женщин, что и показано в настоящем исследовании — частота и количество потребления алкогольных напитков у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Кроме того, женщины предпочитают менее крепкие напитки, такие как вино, и, возможно, поэтому повреждающий вклад алкоголя в развитие ФР проявляется у женщин в меньшей степени. Можно предположить и другую возможную причину — женщины более внимательно относятся к появлению у себя ФР и, изменяя характер питания, легче отказываются или снижают уровень потребления алкогольных напитков. Сле-

дует отметить, что обнаруженная нами ассоциация между уровнем потребления алкоголя и показателями массы тела у женщин отмечалась и в зарубежных исследованиях с тем лишь отличием, что уровень потребления этанола среди женщин многократно превосходит количество, отмеченное в настоящем анализе [16].

Заключение

В целом, настоящий анализ четко продемонстрировал, что лица, употребляющие алкогольные напитки, имеют более энергоемкий рацион, сопровождающийся более высоким содержанием насыщенных жиров, добавленных сахаров и соли за счет более высокого потребления красного мяса, особенно переработанного, высокожировых молочных продуктов, а у женщин — ещё и кондитерских изделий. Ввиду этого, мнения некоторых исследователей о том, что негативное влияние на организм потребления алкоголя усиливают сопровождающие его нездоровые пищевые привычки, представляется весьма оправданным, однако при этом возникают обоснованные сомнения в протективной роли потребления малого количества алкоголя, поскольку нарастающий дисбаланс в рационе наблюдается уже в категории МП по сравнению с НУ. Сомнения усиливаются при анализе частоты АЗФР в категориях потребления алкоголя, особенно у мужчин, среди которых частота АЗФР линейно увеличивается, тогда, как среди женщин она начинает снижаться. Возможно, наблюдаемые в настоящем анализе гендерные различия связаны с исходными различиями в характере питания россиян [17, 18]. Все это в целом больше открывает научную дискуссию, чем предоставляет ответы, поскольку в настоящей работе не представилось возможным оценить прогностический вклад данных факторов ввиду того, что исследование ЭССЕ-РФ носит одномоментный характер. Опираясь на опыт зарубежных коллег, представляется целесообразным продолжить научный анализ ассоциаций пищевых привычек и вида потребляемой алкогольной продукции, также как и оценку вклада данных факторов в прогноз.

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

Литература/References

1. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015-35. doi:10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
2. Burton R, Sherrin N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet*. 2018;392(10152):987-8. doi:10.1016/S0140-6736(18)31571-X.
3. Gherasim A, Arhire IL, Niță O, et al. The relationship between lifestyle components and dietary patterns. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(3):311-23. doi:10.1017/S0029665120006898.
4. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Slimani N, et al. Do eating habits differ according to alcohol consumption? Results of a study of the French cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (E3N-EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2001;74(3):322-7. doi:10.1093/ajcn/74.3.322.

5. Fawehinmi TO, Ilomäki J, Voutilainen S, et al. Alcohol Consumption and Dietary Patterns: The FinDrink Study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38607. doi:10.1371/journal.pone.0038607.
6. Barefoot JC, Gronbaek M, Feaganes JR, et al. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(2):466-72. doi:10.1093/ajcn/76.2.466.
7. Breslow RA, Guenther PM, Smothers BA. Alcohol drinking patterns and diet quality: the 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2006;163(4):359-66. doi:10.1093/aje/kwj050.
8. Sluik D, Lee L, Geelen A, et al. Alcoholic beverage preference and diet in a representative Dutch population: the Dutch national food consumption survey 2007-2010. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(3):287-94. doi:10.1038/ejcn.2013.279.
9. Alcácer MA, Marques-Lopes I, Fajó-Pascual M, et al. Alcoholic beverage preference and dietary pattern in Spanish university graduates: the SUN cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;62(10):1178-86. doi:10.1038/sj.ejcn.1602833.
10. Sluik D, Bezemer R, Sierksma A, et al. Alcoholic Beverage Preference and Dietary Habits: A Systematic Literature Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(14):2370-82. doi:10.1080/10408398.2013.841118.
11. Sieri S, Agudo A, Kesse E, et al. Patterns of alcohol consumption in 10 European countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Project. *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1287-96. doi:10.1079/PHN2002405.
12. Sieri S, Krogh V, Saieva C, et al. Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 Suppl 4:S81-100. doi:10.1038/ejcn.2009.76.
13. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF, Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ, Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
14. Technical regulations of the Customs Union "Food products in terms of labeling" (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки" (ТР 022/2011).
15. Official website of the World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (18.02.2021).
16. Liangpunsakul S. Relationship between alcohol intake and dietary pattern: Findings from NHANES III. *World J Gastroenterol*. 2010;16(32):4055-60. doi:10.3748/wjg.v16.i32.4055.
17. Maksimov SA, Tsygankova DP, Artamonova GV. Frequency of cardiovascular risk factors in relation to the volumes of alcohol consumption (the ESSE-RF study in the Kemerovo Region). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2017;20(6):91. (In Russ.) Максимов С.А., Цыганкова Д.П., Артамонова Г.В. Частота факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от объемов употребления алкоголя (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Профилактическая медицина. 2017;6:91-96. doi:10.17116/profmed201720691-96.
18. Karamnova NS, Shalnova SA, Tarasov VI, et al. Gender differences in the nutritional pattern of the adult population of the Russian Federation. The results of ESSE-RF epidemiological study. *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):66-72. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И. и др. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):66-72. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-66-72.

Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона

Гринштейн Ю. И.¹, Шабалин В. В.¹, Руф Р. Р.¹, Шальнова С. А.², Драпкина О. М.²

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Красноярск; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность сочетания двух важнейших факторов сердечно-сосудистого риска — артериальной гипертензии (АГ) и нарушений липидного обмена — среди населения Красноярского края в целом, а также среди мужчин и женщин в различных возрастных группах.

Материал и методы. Проанализированы данные обследования на случайной репрезентативной выборке из 1603 жителей города Красноярска и Березовского сельского района в возрасте 25-64 лет в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации). Статистическая обработка выполнена в программах IBM SPSS 22 и Microsoft Office Excel 2007. Вычислен процент лиц, имеющих АГ и дислипидемию (ДЛП), от общего числа обследованных и 95% доверительные интервалы. Двусторонняя статистическая значимость различий распространенности сочетания АГ и ДЛП проверена по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Сочетание АГ и любой ДЛП составило 40% всех обследованных, АГ + гиперхолестеринемия — 31,6%, АГ + повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 32,3%, АГ + гипертриглицеридемия — 16,4%, АГ + сниженный уровень ХС липопротеинов высокой плотности — 10,8% и имело свойство нарастать с возрастом. Распространенность комбинации АГ с гиперхолестеринемией, с повышенным уровнем ХС ЛНП,

а также АГ с любой ДЛП у женщин в возрастной группе 55-64 лет оказалась значимо выше аналогичных показателей у мужчин.

Заключение. Распространенность комбинации АГ с любым видом ДЛП в Красноярском крае среди взрослого населения 25-64 лет составила 40% и увеличивалась с возрастом. У женщин в возрастной группе 55-64 лет распространенность сочетания АГ с гиперхолестеринемией, с повышенным уровнем ХС ЛНП, а также АГ с любой ДЛП оказалась значимо выше аналогичных показателей у мужчин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, липидная, сердечно-сосудистые факторы риска, эпидемиология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/04-2021

Получена рецензия 16/04-2021

Принята к публикации 25/05-2021



Для цитирования: Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2865. doi:10.15829/1728-8800-2021-2865

Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region

Grinshtein Yu. I.¹, Shabalin V. V.¹, Ruf R. R.¹, Shalnova S. A.², Drapkina O. M.²

¹V. F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of a combination of two major cardiovascular risk factors, hypertension (HTN) and lipid metabolism disorders, among the Krasnoyarsk Krai population as a whole, as well as among men and women in different age groups.

Material and methods. We analyzed the data from a random representative sample of 1603 residents of the Krasnoyarsk city and Berzovsky district aged 25-64 years within the ESSE-RF epidemiological study. Statistical processing was performed using IBM

SPSS 22 and Microsoft Office Excel 2007. The proportion of people with hypertension and dyslipidemia and 95% confidence intervals was calculated. The significance of differences in the prevalence of hypertension and dyslipidemia was tested using the chi-squared test with Yates' correction. Differences were considered significant at $p \leq 0,05$.

Results. The prevalence of a combination of HTN and any dyslipidemia was 40%, HTN + hypercholesterolemia — 31,6%, HTN + high

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vshabalin@yandex.ru

Тел.: +7 (913) 567-91-58

[Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Шабалин В. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Руф Р. Р. — к.м.н., ассистент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0003-1753-6816, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) — 32,3%, HTN + hypertriglyceridemia — 16,4%, HTN + reduced high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) — 10,8%. This characteristic increased with age. The prevalence of a combination of HTN with hypercholesterolemia, with an increased LDL-C level, as well as HTN with any dyslipidemia in women aged 55-64 years was significantly higher than in men.

Conclusion. The prevalence of a combination of HTN with any dyslipidemia in the Krasnoyarsk Krai among the adult population aged 25-64 years was 40% and increased with age. In women aged 55-64 years, the prevalence of a combination of HTN with hypercholesterolemia, with an increased LDL-C level, as well as HTN with any dyslipidemia was significantly higher than in men.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, lipitension, cardiovascular risk factors, epidemiology.

Relationships and Activities: none.

Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Shabalin V. V.* ORCID: 0000-0001-8002-2362, Ruf R. R. ORCID: 0000-0003-1753-6816, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vlshabalin@yandex.ru

Received: 04/04-2021

Revision Received: 16/04-2021

Accepted: 25/05-2021

For citation: Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2865. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2865

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГТГ — гипертриглицеридемия, ХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, МР — Менделеевская рандомизация, ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации".

Введение

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что >90% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в Северной Америке, Европе и Ближнем Востоке и >80% в Австралии, Латинской Америке и Азии имеют хотя бы один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска [1]. В частности, распространенность дислипидемии (ДЛП) среди лиц с АГ в ~1,2-1,5 раза выше, чем в общей популяции [2-5].

На страницах медицинских изданий понятие "дислипидемическая гипертензия" впервые возникло в контексте семейной ДЛП [6], хотя в дальнейшем получило более широкое толкование. Dalal JJ, et al. (2012) предложили для обозначения одновременного наличия АГ и ДЛП термин "липитензия" и сообщили о необходимости "активной идентификации, диагностики и коррекции двух глобальных факторов сердечно-сосудистого риска" [7].

К настоящему времени накоплено достаточное количество эпидемиологических данных в пользу того, что комбинация АГ и нарушений липидного обмена не просто суммирует риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (в первую очередь атеросклеротической природы), но и способен этот риск преумножать в 2-3 и более раз, что подтверждено целым рядом таких классических исследований, как Фремингемское [8], MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [9], INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) [10]. Средняя распространенность сочетания АГ и ДЛП в общей популяции составляет 15-31%, при этом обнаруживаются существенные различия в зависимости от возраста, пола (в молодом и среднем возрасте чаще регистрируется среди мужчин), этнической принадлежности (реже у испанцев, чаще среди афроамериканцев) [7, 11-13].

Необходимо подчеркнуть, что в отличие от эпидемиологических наблюдательных исследований, не все показатели липидного обмена продемонстрировали свою значимую причинно-следственную связь с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца, при использовании такого чувствительного генетического подхода, как метод Менделеевской рандомизации (МР). Так, в последней и наиболее крупной подобной работе Zanetti D, et al. (2020) с использованием инструментов МР подтверждена патогенетическая роль холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), липопротеина(а) и аполипопротеина В ("истинные факторы риска"), но, по-прежнему, не удалось получить подтверждение в отношении ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), являющихся, по мнению авторов, скорее простым биохимическим маркером, а не истинным фактором риска [14].

Тот же самый подход МР с применением мета-регрессионного анализа убедительно показал, что длительное (пожизненное) генетически обусловленное снижение как ХС ЛНП, так и систолического артериального давления (АД), а в еще большей степени — их комбинация, приводят к значимому уменьшению сердечно-сосудистого риска [15]. Более того, появились первые данные в пользу того, что между уровнем ХС ЛНП и АГ может существовать причинно-следственная связь [16]. Неудивительно, что экспертами Европейского общества по атеросклерозу среди всех показателей липидного обмена именно ЛНП признаются важнейшим, "первичным драйвером атерогенеза" [17, 18].

Поскольку при наличии у одного и того же больного АГ и ДЛП логичным выглядит обсуждение комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, с прикладной точки зрения

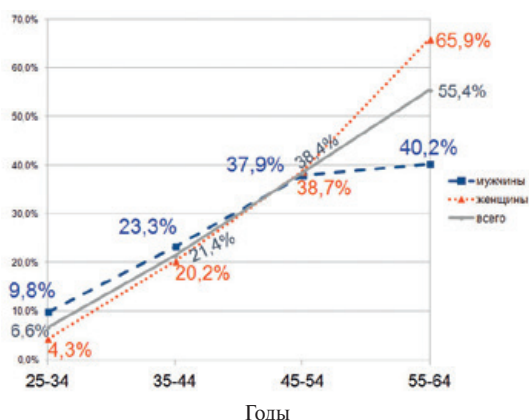
Таблица 1

Распространенность сочетания АГ и любой ДЛП
в популяции Красноярского края в зависимости от пола и возраста (в %)

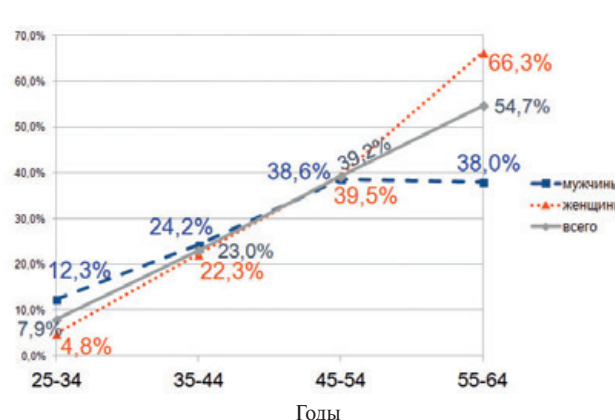
Возрастная группа	Мужчины		Женщины		Всего	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
25-34 лет	16,0	10,3-21,6	6,9	3,7-10,2	10,7	7,6-13,7
35-44 лет	35,0	26,5-43,5	23,8	17,8-29,9	28,1	23,1-33,1
45-54 лет	57,9	49,9-66,0	44,3	38,2-50,4	49,2	44,3-54,2
55-64 лет	58,1	50,9-65,3	72,5	67,0-78,0	66,6	62,1-71,0

Примечания: возрастные различия значимы ($p < 0,001$ для всех сравнений). Гендерные различия незначимы в группе 35-44 лет ($p = 0,112$), но значимы в остальных возрастных группах: $p = 0,003$ в группе 25-34 лет, $p = 0,001$ в группе 45-54 лет и $p = 0,002$ в группе 55-64 лет.

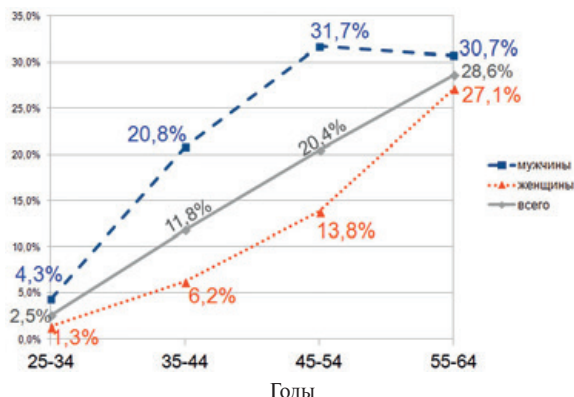
А) АГ + ГХС



В) АГ + повышенный уровень ХС ЛНП



С) АГ + ГТГ



D) АГ + сниженный уровень ХС ЛВП

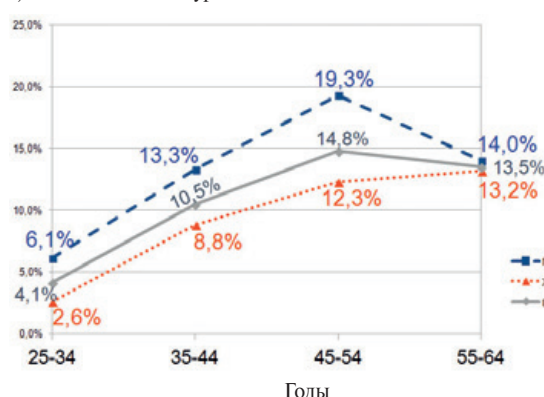


Рис. 1 Распространенность различных вариантов сочетания АГ и ДЛП (АГ + ГХС, АГ + повышенный уровень ХС ЛНП, АГ + ГТГ, АГ + сниженный уровень ХС ЛВП) в популяции Красноярского края в зависимости от пола и возраста (%).

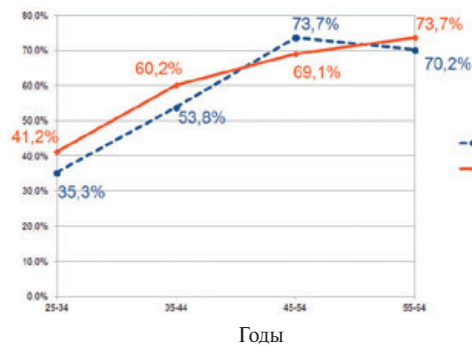
Примечания: А) Возрастные различия значимы ($p < 0,001$). Гендерные различия значимы только в группе 55-64 лет ($p < 0,001$), но незначимы в других возрастных группах. В) Возрастные различия значимы ($p < 0,001$). Гендерные различия значимы в группах 25-34 лет ($p = 0,011$) и 55-64 лет ($p < 0,001$). С) Возрастные различия значимы ($p < 0,001$). Гендерные различия значимы в группах 35-44 лет и 45-54 лет ($p < 0,001$). D) Возрастные различия значимы ($p < 0,001$). Гендерные различия не значимы ни в одной из возрастных групп.

чрезвычайно важно иметь представление о реальной распространенности липидемии в популяции одного из крупнейших по территории регионов России. В связи с этим целью исследования было изучение распространенности сочетания двух важнейших факторов сердечно-сосудистого риска — АГ и нарушения липидного обмена — среди населения Красноярского края в целом, а также среди мужчин и женщин в различных возрастных группах.

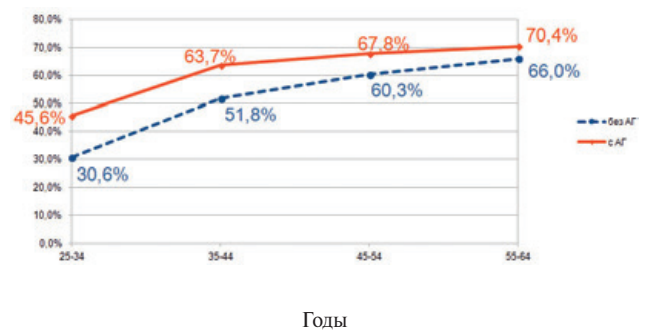
Материал и методы

Работа выполнена в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) [19] на случайной репрезентативной выборке из 1603 жителей города Красноярска и Березовского сельского района Красноярского края в возрасте 25-64 лет. Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, было одобрено независимым этическим комитетом.

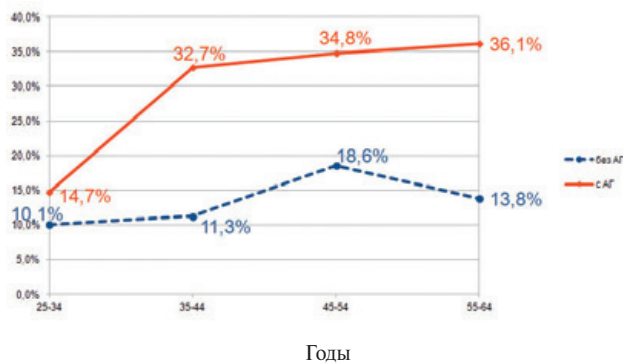
А) Распространенность ГХС в зависимости от наличия АГ



В) Распространенность повышенного уровня ХС ЛНП в зависимости от наличия АГ



С) Распространенность ГТГ в зависимости от наличия АГ



D) Распространенность сниженного уровня ХС ЛВП в зависимости от наличия АГ

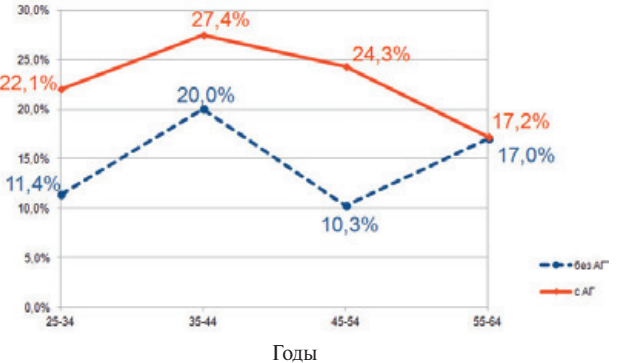


Рис. 2 Распространенность различных маркеров ДЛП в зависимости от наличия или отсутствия АГ (%).

Примечания: А) Различия незначимы. В) Различия значимы в возрастной группе 25-34 года ($p=0,025$). С) Различия значимы в возрастных группах 35-64 лет ($p<0,001$). D) Различия значимы в возрасте 25-34 лет ($p=0,031$) и в возрасте 45-54 лет ($p=0,001$).

От каждого члена выборки получено информированное согласие на участие в исследовании.

На каждого обследуемого обученным медицинским персоналом оформлялась анкета, двукратно с 5-минутным интервалом измерялось АД на правой руке в положении сидя, из локтевой вены натощак забирались образцы крови. За АГ принимали уровень систолического АД ≥ 140 и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. или АД $>140/90$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии.

Образцы венозной крови центрифугировались, сыворотка замораживалась и доставлялась в федеральный центр, где определяли биохимические показатели. Параметры липидного профиля — общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ — измерялись ферментативными методами на автоанализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbot Diagnostic" (США). Гиперхолестеринемию (ГХС) диагностировали при уровне ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л. За повышенный уровень ХС ЛНП принимали показатель ≥ 3 ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ХС ЛВП фиксировалось при показателях $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин.

Статистическая обработка данных исследования выполнена в программах IBM SPSS 22 и Microsoft Office Excel 2007. Вычислен процент лиц, имеющих АГ и ДЛП, от общего числа обследованных и 95% доверительные интервалы (ДИ). Двусторонняя значимость различий между группами обследованных проверялась по крите-

рию χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование включало в себя 652 (39,4%) мужчины и 951 (60,6%) женщину. Сочетание АГ и любой ДЛП составило 40% (37,6%; 42,5%) всех наблюдений. При этом с увеличением возраста отмечается закономерный и значимый рост показателя распространенности липидемии как в общей популяции (с 10,7% в группе 25-34 лет до 66,6% в группе 55-64 лет), так и среди женщин (таблица 1). У мужчин исследуемый показатель выходит на плато в возрастной группе 45-54 лет. При анализе половых различий отмечается тенденция к меньшей распространенности липидемии среди женщин по сравнению с мужчинами в возрасте 25-54 лет, за исключением значимого, "скачкообразного" увеличения данного показателя в возрастной группе 55-64 лет (72,5 vs 58,1%).

Распространенность различных вариантов сочетания АГ и ДЛП в зависимости от пола и возраста представлена на рисунке 1.

Сочетание АГ и ГХС (АГ + ГХС) регистрируется с частотой 31,6% (29,33%; 33,97%) в общей

популяции и отчетливо увеличивается с возрастом с 6,6 до 55,4% (рисунок 1А). Гендерные различия в распространенности этой комбинации остаются незначимыми до возрастного диапазона 55-64 года, где сочетание АГ + ГХС существенно чаще наблюдаются у женщин (65,9 vs 40,2% у мужчин).

Схожим образом ведут себя и показатели комбинации АГ + повышенный уровень ХС ЛНП (рисунок 1В). Распространенность данного варианта липитензии во всей обследованной популяции составляет 32,3% (29,3%; 34,0%) и закономерно увеличивается с возрастом с 7,9 до 54,7%. Кроме того, если в возрасте 25-34 лет комбинация АГ + ХС ЛНП чаще встречается среди мужчин (12,3 vs 4,8%), то в старшей возрастной группе 55-64 лет — среди женщин (66,3 vs 38,0%).

Сочетание АГ + гипертриглицеридемия (ГТГ) регистрируется в общей популяции сравнительно реже — в 16,4% (14,6%; 18,3%), но также неуклонно увеличивается с возрастом — с 2,5 до 28,6% (рисунок 1С). У мужчин данный показатель достигает плато в возрасте 45-54 лет и превышает аналогичный параметр у женщин в возрастном диапазоне 25-54 лет. У женщин, в отличие от мужчин, распространенность комбинации АГ + ТГ неуклонно нарастает с 25 до 64 лет и практически сравнивается с данным показателем у мужчин в старшей возрастной группе 55-64 года.

Наконец, сочетание АГ со сниженным уровнем ХС ЛВП наблюдается у 10,8% (9,3%; 12,4%) в общей обследуемой популяции, имеет свойство нарастать до возрастной группы 45-54 лет (с 4,1 до 14,8%), а в более старшем возрасте существенно не меняется (рисунок 1Д). При этом гендерные различия ни в одной из возрастной групп не были значимы.

Обращает на себя внимание, что распространенность отдельных маркеров ДЛП различается у лиц с АГ и с нормальным уровнем АД: у гипертоников чаще регистрируется повышенный уровень ХС ЛНП в возрастной группе 25-34 лет, ГТГ в возрасте 35-64 лет, а сниженный уровень ХС ЛВП в возрасте 25-34 и 45-54 лет. Значимых различий по повышенному уровню ОХС не выявлено (рисунок 2).

Обсуждение

Таким образом, в Красноярском крае высокую распространенность имеет не только АГ (49,4%) [20], но и ее комбинация с ДЛП, составившая, по результатам настоящего исследования, 40%. Этот показатель оказался выше результатов эпидемиологических исследований в США (15-31%) [11-13], но ниже по сравнению с Литвой [5].

Сочетание АГ с важнейшим параметром нарушения липидного обмена — повышенным уровнем ХС ЛНП (“основным драйвером атерогенеза”) регистрируется у 1/3 взрослого населения, у ~40%

лиц в возрасте 45-54 лет и у более половины населения Красноярского края в возрасте 55-64 лет. Данная комбинация сопоставима по своей распространенности с США [12], но ниже в сравнении с литовской [5] и малайзийской популяцией [21].

Распространенность двух вариантов липитензии (АГ + повышенный уровень ОХС и АГ + повышенный уровень ХС ЛНП) увеличивается с возрастом. При этом если в молодом возрасте гендерные различия либо незначимы, либо наблюдается небольшой перевес в сторону мужчин, то в старшем возрасте указанные комбинации существенно чаще встречаются у женщин.

Наиболее логичным (но не единственным) объяснением такой динамики представляется кардиопротективный профиль половых гормонов у женщин репродуктивного возраста и тестостерон-эстрогеновый дисбаланс во время и после менопаузы [22, 23].

Комбинация АГ + ГТГ и АГ + сниженный уровень ХС ЛВП в популяции жителей Красноярского края имеют свойство преобладать среди мужчин в возрасте 25-54 лет, а затем выравниваться у мужчин и женщин в возрастной группе 55-64 лет. Перечисленные особенности в целом сопоставимы со среднероссийскими данными исследования ЭССЕ-РФ [2], за исключением того, что сочетание АГ + сниженный уровень ХС ЛВП в рамках суммарных российских данных продолжает чаще регистрироваться у мужчин по сравнению с женщинами и в старшей возрастной группе (55-64 лет).

К сожалению, коррекция диеты и адекватная физическая активность, являясь важными компонентами профилактики сердечно-сосудистых событий, все же уступают активной медикаментозной терапии по своей способности улучшать прогноз при уже имеющейся липитензии. Так, в 3 крупных проспективных когортных исследованиях с длительностью наблюдения до 32 лет строгая приверженность диетическим рекомендациям приводила к снижению сердечно-сосудистого риска на 14-21%, причем этот показатель оказался еще ниже при наличии АГ и ГХС [24]. Еще более скромные результаты получены в систематическом обзоре Patnode CD, et al. (2017), включавшем в себя 88 рандомизированных клинических исследований: зарегистрирована значимая, но слабо выраженная ассоциация здоровой диеты и/или физической активности со снижением систолического АД на 1,26 мм рт.ст., диастолического АД на 0,49 мм рт.ст., ХС ЛНП на 2,58 мг/дл, ОХС на 2,85 мг/дл; при этом не выявлено значимой ассоциации с уровнем ХС ЛВП и ТГ [25].

Поэтому при одновременном выявлении АГ и ДЛП логичным выглядит назначение комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, прежде всего статинов. Доказатель-

ством такого подхода являются результаты целого ряда рандомизированных контролируемых исследований, а также двух крупных метаанализов [26, 27], продемонстрировавших улучшение отдаленного сердечно-сосудистого прогноза у таких пациентов (с дополнительным снижением риска на 21% по сравнению с изолированной антигипертензивной терапией). В пользу идеи раннего начала не только антигипертензивной, но и гиполипидемической терапии говорят результаты метаанализа данных 327037 участников рандомизированных исследований [28]. Кроме того, повышению приверженности к терапии в реальной клинической практике и значимому улучшению клинических исходов способствует применение у больных с липидтензией фиксированных комбинаций статинов и гипотензивных средств, подтверждением чему являются результаты недавно опубликованного метаанализа Weisser B, et al. [29].

Заключение

Распространённость комбинации АГ с любым видом ДЛП в Красноярском крае среди взрослого населения 25-64 лет составляет 40% и увеличивается с возрастом. Сочетание АГ с важнейшим параметром нарушения липидного обмена — повы-

шенным уровнем ХС ЛНП регистрируется у 1/3 взрослого населения (32,3%), у ~40% лиц в возрасте 45-54 лет и у более половины населения в возрасте 55-64 лет. Схожие показатели имеет комбинация АГ и повышенного уровня ОХС. У мужчин распространенность АГ и повышенного уровня как ХС ЛНП, так и ОХС, постепенно увеличиваясь, достигает своего плато в возрастной группе 45-54 лет. У женщин по сравнению с мужчинами комбинация АГ с повышенным уровнем ХС ЛНП и ОХС реже встречается в более молодом возрасте, выравнивается в возрастной группе 45-54 лет и преобладает в диапазоне 55-64 лет. С целью эффективного снижения бремени гипертензивной и гиперлипидемической нагрузки следует обсуждать вопрос о более широком и раннем подключении комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии (прежде всего статинами), в т.ч. с использованием фиксированных комбинаций препаратов разнонаправленного действия — “полипилл” — для улучшения прогноза пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

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

Литература/References

- Williams B, Masi S, Wolf J, et al. Facing the Challenge of Lowering Blood Pressure and Cholesterol in the Same Patient: Report of a Symposium at the European Society of Hypertension. *Cardiol Ther.* 2020;9(1):19-34. doi:10.1007/s40119-019-00159-1.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. on behalf of study participants. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2014; 54(10):4-12. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.И., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
- Liu X, Yu S, Mao Z, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors in Chinese rural population: the Henan rural cohort study. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):119. doi:10.1186/s12944-018-0768-7.
- Opoku S, Gan Y, Fu W, et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSPP). *BMC Public Health.* 2019;19(1):1500. doi:10.1186/s12889-019-7827-5.
- Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicus A, et al. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic middle-aged adults without overt cardiovascular disease over the period of 2009-2016 in Lithuania. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):233. doi:10.1186/s12944-018-0883-5.
- Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA.* 1988; 259(24):3579-86. doi:10.1001/jama.259.24.3579.
- Dalal JJ, Padmanabhan TNC, Jain P, et al. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):240-5. doi:10.4103/2230-8210.93742.
- Castelli WP, Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med.* 1986;80(2A):23-32. doi:10.1016/0002-9343(86)90157-9.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):56-64. doi:10.1001/archinte.1992.00400130082009.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Eaton CB, Feldman HA, Assaf AR, et al. Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. *J Fam Pract.* 1994;38(1):17-23.
- Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, et al. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. *Am J Manag Care.* 2004;10(12):926-32.
- Wong ND, Lopez V, Tang S, et al. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):204-8. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.079.
- Zanetti D, Gustafsson S, Assimes TL, et al. Comprehensive Investigation of Circulating Biomarkers and their Causal Role in Atherosclerosis-related Risk Factors and Clinical Events.

- Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e002996. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002996.
15. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(14):1381-91. doi:10.1001/jama.2019.14120.
16. Go TH, Kwak KI, Jang JY, et al. Inference of a causal relation between low-density lipoprotein cholesterol and hypertension using mendelian randomization analysis. *Clin Hypertens*. 2021;27(1):7. doi:10.1186/s40885-021-00162-6.
17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
18. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
19. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
20. Artyukhov IP, Grinshtein Yul, Petrova MM, et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):138. doi:10.1186/s12872-017-0559-5.
21. Mohamed-Yassin MS, Baharudin N, Daher AM, et al. High prevalence of dyslipidaemia subtypes and their associated personal and clinical attributes in Malaysian adults: the REDISCOVER study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):149. doi:10.1186/s12872-021-01956-0.
22. Gheorghe G, Toth PP, Bungau S, et al. Cardiovascular Risk and Statin Therapy Considerations in Women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(7):483. doi:10.3390/diagnostics10070483.
23. Pucci G, Alcid R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;120:34-42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008.
24. Shan Z, Li Y, Baden MY, et al. Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Intern. Med*. 2020;180(8):1090-100. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2176.
25. Patnode CD, Evans CV, Senger CA, et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Report No: 15-05222-EF-1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476368/>. (accessed 31.03.2021).
26. Sundstrom J, Gulliksson G, Wiren M. Synergistic effects of blood pressure-lowering drugs and statins: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(2):64-9. doi:10.1136/bmjebm-2017-110888.
27. Wang Y, Jiang L, Feng SJ, et al. Effect of Combined Statin and Antihypertensive Therapy in Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology*. 2020;145(12):802-12. doi:10.1159/000508280.
28. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36-49. doi:10.1016/S2213-8587(19)30388-2.
29. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(2):157-64. doi:10.1007/s40292-020-00370-5.

Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта

Жидкова Е. А.^{1,2}, Гуревич К. Г.^{1,3}, Концевая А. В.⁴, Драпкина О. М.⁴

¹ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; ²Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО “РЖД”. Москва; ³ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ⁴ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Профилактические программы на рабочем месте — это одна из оптимальных организационных моделей профилактики хронических неинфекционных заболеваний среди населения трудоспособного возраста. Корпоративные программы здоровья позволяют эффективно воздействовать на образ жизни работников, что дает возможность снижать кадровые риски по причине заболеваемости и повышать эффективность труда. В первую очередь реализуются программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Ряд исследователей сообщают, что реализация программ профилактики на рабочем месте позволяет снизить число лиц, имеющих негативные для здоровья привычки. Эффективность реализации программ профилактики на рабочем месте во многом зависит от механизмов их внедрения. Особенностью рельсовых компаний является то, что в них обычно трудится больше количество сотрудников различных специальностей. Многие факторы, воздействующие на здоровье, так или иначе, связаны с производственным процессом, т.к. большинство рельсовых компаний функционирует в непрерывном режиме. Отмечена низкая санитарная грамотность работников рельсовых компаний по вопросам охраны здоровья и профилактики заболева-

ний. Показана эффективность таких мер, как финансовые стимулы, профилактическое консультирование, создание персонализированных профилей здоровья и наличие выбора здоровой еды на рабочем месте. В обзоре также обсуждаются отечественные корпоративные программы профилактики на рабочем месте.

Ключевые слова: рельсовый транспорт, производственные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/05-2021

Получена рецензия 22/05-2021

Принята к публикации 24/05-2021



Для цитирования: Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Концевая А. В., Драпкина О. М. Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2900. doi:10.15829/1728-8800-2021-2900

Specifics of corporate health programs for railway workers

Zhidkova E. A.^{1,2}, Gurevich K. G.^{1,3}, Kontsevaya A. V.⁴, Drapkina O. M.⁴

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ²Central Healthcare Directorate, branch of the Russian Railways. Moscow;

³Research Institute for Healthcare and Medical Management. Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Preventive workplace programs are one of the optimal organizational models for the prevention of noncommunicable diseases in the working-age population. Corporate health programs allow to effectively influence the lifestyle of employees, which makes it possible to reduce human resource risks due to morbidity and increase labor efficiency. First, programs for the prevention of cardiovascular diseases are being implemented. A number of researchers report that implementing prevention programs in the workplace can reduce the number of people with bad habits. The effectiveness of preventive workplace programs largely depends on the mechanisms of their implementation. A feature of railway companies is the presence of a large staff of employees of various specialties. Many factors affecting health are, in one way or another, related to the workflow, since most railway companies operate continuously. Low health literacy

of railway workers on health protection and disease prevention was noted. Measures such as financial incentives, preventive counseling, the creation of personalized health profiles and the availability of healthy food in the workplace have been shown to be effective. The review also discusses Russian corporate preventive workplace programs.

Keywords: rail transport, occupational risk factors, cardiovascular diseases, prevention.

Relationships and Activities: none.

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Gurevich K. G.* ORCID: 0000-0002-7603-6064, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kgurevich@mail.ru

Тел.: +7 (926) 521-86-12

[Жидкова Е. А. — преподаватель кафедры ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, начальник центральной дирекции здравоохранения, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Гуревич К. Г.* — зав. кафедрой ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, в.н.с. отдела организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7603-6064, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author: kgurevich@mail.ru

Received: 04/05-2021

Revision Received: 22/05-2021

Accepted: 24/05-2021

For citation: Zhidkova E. A., Gurevich K. G., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Specifics of corporate health programs for railway workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2900. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2900

АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Актуальность

Профилактические программы на рабочем месте — это одна из оптимальных организационных моделей профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) среди населения трудоспособного возраста. Ряд систематических обзоров свидетельствует об эффективности такого подхода в отношении коррекции факторов риска (ФР), снижения заболеваемости, смертности и экономической целесообразности их реализации, как для работодателя, так и для общества в целом. Профилактические программы на рабочем месте не только приводят к снижению риска развития ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), но и повышают производительность труда и снижают затраты работодателя. В 2009г Всемирная организация здравоохранения опубликовала документ “Профилактика неинфекционных заболеваний на рабочем месте путем модификации диеты и повышения уровня физической активности” (http://hearts.in.ua/upload/iblock/6bf/whowef_report_jan2008_ru.pdf, дата обращения 01.04.2021), в котором на основании обобщения международного опыта сделано заключение об эффективности профилактических программ по коррекции ФР на рабочем месте. В 2010г АНА (American Heart Association, Американская ассоциация сердца) (<http://www.heart.org/HEARTORG>, дата обращения 01.04.2021) выпустила специальные рекомендации по организации и проведению программ профилактики на рабочем месте.

У корпоративных программ профилактики на рабочем месте есть свои преимущества и недостатки (таблица 1). При этом в целом преимущества преобладают над недостатками. Корпоративные программы здоровья позволяют эффективно воздействовать на ведущие ФР работников, что позволяет снижать

сердечно-сосудистые риски по причине заболеваемости и продляют профессиональное долголетие.

Цель обзора — обобщение мирового опыта создания корпоративных программ здоровья на рабочем месте на примере рельсовых компаний.

Методологический подход. Проводился поиск статей по ключевым словам: корпоративные программы здоровья, рельсовый транспорт (железнодорожный транспорт, трамвай, метро). Поиск проводился по базам данных PubMed и eLIBRARY. Допускалось использование синонимов и изменение основы слова. Отбирались статьи, доступные в полнотекстовом формате. При наличии дублирующих статей одних и тех же авторов отбирались последние публикации. Давность поиска не ограничивалась.

Целесообразность и эффективность корпоративных программ укрепления здоровья

Мировой опыт показывает, что корпоративные программы здоровья позволяют эффективно воздействовать на образ жизни работников, что дает возможность снижать кадровые риски по причине заболеваемости и повышать эффективность труда, в т.ч. экономическую. Согласно исследованиям, проведенным в Японии [1], корпоративные программы по организации физической активности и занятий спортом работников могут улучшать трудоспособность и межличностные отношения среди персонала компании. Результаты исследований в США [2] свидетельствуют о том, что работодатели, которые внедряют программы здорового образа жизни на рабочем месте, способствуют повышению общего уровня здоровья и благополучия своих сотрудников, увеличивают производительность труда и сохраняют квалифицированных работников, а также сокращают количество прогулов и расходов на здравоохранение. Сотрудники, участвующие в программах здорового образа жизни на рабочем месте, снижают

Таблица 1

SWOT-анализ корпоративных программ здравоохранения

Факторы	Преимущества	Недостатки
Внутренние	- Доказанная эффективность профилактики ХНИЗ - Улучшение состояния работников	- Необходимость участия подавляющего числа работников, включая руководство - Возможна дискриминация по отношению к лицам с ФР
Внешние	- Повышение производительности труда как следствие снижения заболеваемости - Создание позитивного имиджа компании за счет наличия программ сохранения здоровья работников	- Отсутствие прямого экономического эффекта от вложенных средств - Косвенный экономический эффект проявляется через несколько лет после начала реализации программы

Примечание: SWOT-анализ — Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности), Threats (угрозы).

риски для своего здоровья. По данным Библиотеки корпоративных программ укрепления здоровья работников (<https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooohranenie/zozh>, дата обращения 01.04.2021), в результате реализации корпоративных программ здоровья, отмечается уменьшение как общего числа выявленных случаев профессиональных заболеваний, так и количества работников, которым профессиональное заболевание установлено впервые.

Необходимо отметить, что в США существует, пожалуй, наиболее развитая в мире программа реализации охраны здоровья работников на рабочем месте. Считается, что подобными программами охвачены >50 млн работающих американцев [3]. Наличие подобных программ устанавливается законодательно, однако объем и степень вмешательства сильно варьируют в зависимости от территориального расположения конкретной компании и политики ее руководства. Пропаганда здоровья на рабочем месте — это комплексный подход к улучшению здоровья, включающий повышение осведомленности, санитарное просвещение, изменение поведения и инициативы в области здравоохранения. Программы оздоровления обычно включают в себя управление стрессом, отказ от курения, контроль веса, профилактику радикулопатий, медицинские осмотры, просвещение по вопросам питания, безопасность на рабочем месте, дородовой уход и уход за ребенком, классы первой медицинской помощи, а также программы помощи сотрудникам. Эти программы часто воспринимаются работниками положительно и могут иметь долгосрочные преимущества для работодателей за счет повышения производительности, удержания сотрудников и поддержание морального духа сотрудников, а также за счет сокращения текучести кадров, прогулов, будущих медицинских требований и, в конечном итоге, расходов на здравоохранение [4].

В первую очередь в США реализуются программы профилактики ССЗ, при этом большинством исследователей отмечается часто встречающееся недостаточное внимание к профилактике инсультов и других нарушений мозгового кровообращения. Показатели, характеризующие улучшение состояния работников компании, не всегда отражают истинную картину реализуемых профилактических программ, а могут быть связаны с увольнением лиц, имеющих существенные проблемы со здоровьем [5]. Исследование, проведенное в штате Айова, показало, что сотрудники небольших компаний (<50 сотрудников) реже вовлекаются в профилактические корпоративные программы [6].

В то же время ряд исследователей сообщают, что реализация программ профилактики на рабочем месте позволяет уменьшить число лиц, имеющих негативные для здоровья привычки, но не оказывает существенного влияния на заболеваемость [7]. Отмечается, что профилактические программы на ра-

бочем месте позволяют достигнуть и экономической эффективности в 6 случаев из 7 [8]. При этом следует иметь в виду сроки оценки инвестиций в корпоративные программы здоровья. Как правило, экономический эффект может быть достигнут не ранее, чем через 5 лет после начала ее реализации [9]. Некоторые компании заявляют о достигнутом экономическом эффекте лишь через 7 лет после начала профилактических программ. При этом программы раннего лечения заболеваний позволили достигнуть большей экономической эффективности, чем их профилактики. Подчеркивается, что программы оздоровления на рабочем месте могут снизить риски для здоровья, отсрочить или предотвратить начало ХНИЗ, а также снизить расходы на медицинское обслуживание сотрудников с ранее выявленными ХНИЗ. Между тем, работодатели не должны считать само собой разумеющимся, что компонент управления образом жизни в таких программах может снизить расходы на здравоохранение или даже привести к чистой экономии [10].

Следует иметь в виду, что эффективность реализации программ профилактики на рабочем месте во многом зависит от механизмов ее внедрения. В обзоре подчеркивается, что для достижения устойчивых результатов недостаточно материального фактора — стимулирования за поведение, соответствующее здоровому образу жизни, и депремирования в противном случае. Во многом отклик на корпоративные программы здоровья может быть повышен за счет использования комплексного подхода, например, привлечения к реализации программ среднего медицинского персонала, который проводит обучение сотрудников принципам здорового образа жизни, обучает контролировать или сам осуществляет контроль ряда физиологических показателей, например, артериального давления (АД) [11, 12].

Особенности и опыт реализации программ профилактики на предприятиях рельсового транспорта

Программы профилактики на рабочем месте продолжают активно развиваться и совершенствоваться. В целом они позволяют не только экономить расходы крупных компаний, связанные с медицинским страхованием работников, но и создавать позитивный социальный имидж [13]. Среди крупных компаний особое место занимают специализирующиеся на рельсовых перевозках.

Рельсовые компании во всем мире осуществляют внутригородские и междугородние перевозки. По данным Госкомстата за 2019г, на долю рельсового транспорта приходилось до 33% пассажирских и до 17% грузовых перевозок в РФ; в России в транспортной отрасли трудится >10% трудоспособного населения (<https://rosstat.gov.ru>, дата обращения 01.04.2021). Пассажирские рельсовые перевозки обычно являются более комфортными по сравнению с другими видами транспорта и позволяют

экономить время, затрачиваемое на передвижение из пункта отправления в пункт назначения [14, 15]. Стоимость грузовых рельсовых перевозок, как правило, ниже, чем у других видов транспорта [16].

Особенностью рельсовых компаний является то, что в них обычно трудится большее количество сотрудников различных специальностей. Многие факторы, воздействующие на здоровье, так или иначе, связаны с производственным процессом, т.к. большинство рельсовых компаний функционирует в непрерывном режиме. Например, на машинистов оказывают влияние факторы микроклимата кабины — шум, вибрация, температура, освещенность и т.д. [17]. Стрессы и повышенная напряженность труда характерны для машинистов [18] и лиц операторских профессий [19]. Большое количество категорий лиц, работающих на рельсовом транспорте, имеют плавающий график работы, в т.ч. ночные смены [20], что рассматривается как ФР развития ССЗ [21]. Однако помимо производственно-ассоциированных факторов, на здоровье работников рельсового транспорта влияют и поведенческие ФР. На профилактику их воздействия и направлены корпоративные программы здоровья, реализуемые рядом рельсовых компаний. При этом у работников основных видов рельсового транспорта (железные дороги, метро, трамвай) главными предотвращаемыми заболеваниями являются ССЗ [22, 23].

Особенности корпоративных программ за рубежом. В первую очередь исследователями отмечается низкая санитарная грамотность работников рельсовых компаний по вопросам охраны здоровья и профилактики заболеваний. Так, была показана низкая санитарная грамотность работников железнодорожного транспорта в Японии. Она оказалась ниже, чем у аналогичных работников в Европе. Причем, несмотря на проводимые программы медико-санитарного просвещения, санитарная грамотность достоверно не увеличивается [24].

Аналогичное исследование было проведено во Франции, также показавшее низкий уровень медико-санитарной грамотности у работников железнодорожного транспорта, несмотря на реализуемые корпоративные программы обучения профилактики на рабочем месте. В то же время у ряда работников был отмечен высокий уровень глюкозы натощак (>7 ммоль/л). Значимыми предикторами повышенного уровня глюкозы в капиллярной крови были: мужской пол, возраст ≥ 50 лет, высокое АД и ежедневное потребление сладкой пищи. Никакой связи с профессиональными характеристиками обнаружено не было. Авторы считают, что в дальнейшем это позволит создавать адресные программы для лиц с высоким уровнем глюкозы, что повысит эффективность корпоративных профилактических программ [25].

В США корпоративные профилактические программы, реализуемые среди работников желез-

нодорожного транспорта, оказались эффективны в отношении сокращения потребления психоактивных веществ и алкоголя. Эффект в отношении табака был менее выражен [26].

Проведенное в Польше исследование выявило, что заболевания системы кровообращения являются лидирующими среди водителей трамваев — мужчин (27% случаев). Они также являются основной причиной более раннего выхода на пенсию. В основном — это ишемическая болезнь сердца. Второе место занимают онкологические заболевания — 9%. Болезни костно-мышечной системы являются основными причинами заболеваемости среди женщин-водителей трамвая (24%). Эндокринные заболевания и метаболические нарушения составляют 16%. На основании этих данных авторами были предложены корпоративные программы здравоохранения для водителей муниципального транспорта, которые, в первую очередь, затрагивают сердечно-сосудистую профилактику [23].

В Австралии реализуется ряд программ, направленных на работников наземного транспорта, включая железнодорожный, основной целью которых является снижение ожирения [27]. Показано, что среди австралийских работников транспортной сферы ожирения больше, чем в популяции в целом и оно ассоциировано с повышенной утомляемостью и ССЗ, включая внезапную смерть на рабочем месте, которая приводила к железнодорожным катастрофам и гибели людей. В результате, в 2013г водителей с индексом массы тела >40 или >35 кг/м², но в сочетании с другими ФР, такими как СД 2 типа или повышенное АД, отстраняют от вождения и переводят на другую работу. Стоит отметить, что эти меры в целом соответствуют Приказу Министерства транспорта РФ от 19.10.2020 № 428 “Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных (при поступлении на работу) и периодических (в течение трудовой деятельности) медицинских осмотров на железнодорожном транспорте”.

Показана эффективность таких мер, как финансовые стимулы, профилактическое консультирование, создание персонализированных профилей здоровья и наличие выбора здоровой еды на рабочем месте. Опубликован систематический обзор, авторы которого утверждают, что программы профилактики на рабочем месте для работников транспортной сферы в Европе — крайне разнородны. Это касается дизайна самих программ, методов вмешательства и длительности их реализации. Из 37 проанализированных исследований 9 имели ярко выраженный позитивный эффект, 15 — позитивный эффект и 15 — слабый эффект. В целом это не позволяет высказаться об эффективности подобных вмешательств [28].

Особенности корпоративных программ в РФ. Необходимо отметить, что в целом приоритет охраны здоровья работников является одной из социаль-

ных задач ОАО «РЖД» [29]. В рамках корпоративной культуры предложено формирование ценностей здорового образа жизни у работников железнодорожного транспорта РФ [30]. Эффективная комплексная программа профилактики ХНИЗ на рабочем месте для работников локомотивных бригад была создана и реализована в Барнауле [31]. Реализация программы в течение 10 лет показала ее экономическую эффективность, связанную с уменьшением числа дней временной утраты трудоспособности среди работников. Данный эффект достигался за счет воздействия на управляемые ФР: курение, питание, физическую активность [32]. В Воронеже для машинистов и их помощников была разработана школа артериальной гипертензии, доказавшая свою эффективность [33].

Корпоративная программа существует и на московском метрополитене [34], однако нам не удалось найти ее детали. Ранее для машинистов московского метро предлагалась корпоративная программа повышения физической активности [35], при этом непонятно, является ли существующая корпоративная программа развитием старой или же представляет собой новые разработки. Также предлагалось создать программу просвещения в области здорового образа жизни для водителей трамваев Санкт-Петербурга [36], но неизвестно, реализуется ли такая

программа. Необходимо отметить, что в целом для отечественных рельсовых компаний характерно плохое освещение корпоративных программ здоровья, по крайней мере, на веб-сайтах компаний [37].

Заключение

Программы профилактики для работников рельсовых компаний в международной научной литературе относительно редко описаны и оценены по сравнению с водителями грузовиков и другого транспорта. Таким образом, планирование, реализация и оценка программ для работников этого вида транспорта представляет собой актуальную задачу не только с позиции российской науки и практики, но и с позиции вклада в международную практику реализации корпоративных программ укрепления здоровья работников рельсового транспорта.

Можно сделать вывод, что программы профилактики на рабочем месте, хотя и являются общепризнанным эффективным механизмом управления поведенческими рисками среди сотрудников, недостаточно активно реализуются среди работников рельсовых компаний.

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

Литература/References

1. Michishita R, Jiang Y, Ariyoshi D, et al. The practice of active rest by workplace units improves personal relationships, mental health, and physical activity among workers. *J Occup Health*. 2017;59(2):122-30. doi:10.1539/joh.16-0182-OA.
2. Soldano SK. Workplace Wellness Programs to Promote Cancer Prevention. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):281-90. doi:10.1016/j.soncn.2016.05.008.
3. Jones D, Molitor D, Reif J. What do Workplace Wellness Programs do? Evidence from the Illinois Workplace Wellness Study. *Q J Econ*. 2019;134(4):1747-91. doi:10.1093/qje/qjz023.
4. Fronstin P. Health promotion and disease prevention: a look at demand management programs. *EBRI Issue Brief*. 1996;(177):1-14.
5. Fonarow GC, Calitz C, Arena R, et al. Workplace wellness recognition for optimizing workplace health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):e480-97. doi:10.1161/CIR.0000000000000206.
6. Hall JL, Kelly KM, Burmeister LF, Merchant JA. Workforce Characteristics and Attitudes Regarding Participation in Worksite Wellness Programs. *Am J Health Promot*. 2017;31(5):391-400. doi:10.4278/ajhp.140613-QUAN-283.
7. Song Z, Baicker K. Effect of a Workplace Wellness Program on Employee Health and Economic Outcomes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1491-501. doi:10.1001/jama.2019.3307.
8. Astrella JA. Return on Investment: Evaluating the Evidence Regarding Financial Outcomes of Workplace Wellness Programs. *J Nurs Adm*. 2017;47(7-8):379-83. doi:10.1097/NNA.0000000000000499.
9. Musich S, McCalister T, Wang S, Hawkins K. An evaluation of the Well at Dell health management program: health risk change and financial return on investment. *Am J Health Promot*. 2015;29(3):147-57. doi:10.4278/ajhp.131115-QUAN-582.
10. Caloyeras JP, Liu H, Exum E, et al. Managing manifest diseases, but not health risks, saved PepsiCo money over seven years. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(1):124-31. doi:10.1377/hlthaff.2013.0625.
11. Marinescu LG. The Healthy Workplace Project: results of a hygiene-based approach to employee wellness. *AAOHN J*. 2007;55(2):75-87. doi:10.1177/216507990705500205.
12. Thompson SJ, Rew L. The Healthy Workplace Project: results of a hygiene-based approach to employee wellness. *Am J Health Promot*. 2015;29(5):339-41. doi:10.4278/ajhp.130830-ARB-459.
13. Cahalin LP, Kaminsky L, Lavie CJ, et al. Development and Implementation of Worksite Health and Wellness Programs: A Focus on Non-Communicable Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):94-101. doi:10.1016/j.pcad.2015.04.001.
14. Shavrukov YuM. Development of urban rail transport. Science and education: scientific publication of MSTU named after N. E. Bauman. 2014;S1:4. (In Russ.) Шавруков Ю. М. Развитие городского рельсового транспорта. Наука и образование: научное издание МГТУ им. Н. Э. Баумана. 2014;S1:4.
15. Rail transport in the city — problems and new approaches. *Railways of the world*. 2015;(10):51-4. (In Russ.) Рельсовый транспорт в городе — проблемы и новые подходы. *Железные дороги мира*. 2015;(10):51-4.
16. Vybranetc AV. The fight against motorization, with the help of positive characteristics of light rail transport. *Student Vestnik*. 2020;22-7(120):82-4. (In Russ.) Выбранец А. В. Борьба с автомобилизацией, с помощью положительных характеристик легкого рельсового транспорта. *Студенческий вестник*. 2020;22-7(120):82-4.
17. Finagina EA, Theodorovich OV, Tsfasman AZ, et al. Dependence of testosterone level on professional factors (using the example of locomotive drivers). *Bulletin of New Medical Technologies*.

- 2017;24(3):151-5. (In Russ.). Финагина Е. А., Теодорович О. В., Цфасман А. З. и др. Зависимость уровня тестостерона от профессиональных факторов (на примере машинистов локомотива). Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(3):151-5.
18. Wilk MF, Kaskov YuN, Kaptsov VA, Pankova VB. Dynamics of production risk and indicators of professional morbidity of railway workers. *Labor medicine and human ecology*. 2020;1(21):49-59. (In Russ.) Вильк М. Ф., Касков Ю. Н., Капцов В. А., Панкова В. Б. Динамика производственного риска и показателей профессиональной заболеваемости работников железнодорожного транспорта. Медицина труда и экология человека. 2020;1(21):49-59. doi:10.24411/2411-3794-2020-10105.
19. Serikov VV, Rubtsov MYu. Psychophysiological parameters of railway energy traffic controllers as performance criteria. *Labor medicine and industrial ecology*. 2020;60(7):450-5. (In Russ.) Сериков В. В., Рубцов М. Ю. Психофизиологические параметры энергодиспетчеров железнодорожного транспорта как критерии работоспособности. Медицина труда и промышленная экология. 2020;60(7):450-5. doi:10.31089/1026-9428-2020-60-7-450-455.
20. Evans D, Mallet L, Flahault A, et al. The importance of both workplace and private life factors in psychological distress: a large cross-sectional survey of French railway company employees. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(8):1211-24. doi:10.1007/s00127-012-0605-7.
21. Rivera AS, Akanbi M, O'Dwyer LC, McHugh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: A systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231037. doi:10.1371/journal.pone.0231037.
22. Zhidkova EA, Gutor EM, Najgovzina NB, Gurevich KG. Modified risk factors for locomotive crew employees. *Profilakticheskaja medicina*. 2019;(1):74-8. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Найговзина Н. Б., Гуревич К. Г. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад. Профилактическая медицина. 2019;(1):74-8. doi:10.17166/profmed20192201174.
23. Szubert Z, Sobala W. Health reasons for work disability among municipal transport drivers. *Med Pr*. 2005;56(4):285-93.
24. Kimura N, Obara K, Akibayashi N, Miyamoto T. Association between health literacy and behavior regarding health checkups and health counseling in Japanese employees: A comprehensive health literacy survey of a Japanese railway company. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 2019;61(4):123-32. doi:10.1539/sangyoeisei.2018-039-B.
25. Garcia ELL, Debensason D, Capron L, et al. Predictors of elevated capillary blood glucose in overweight railway French employees: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health*. 2018;18(1):507. doi:10.1186/s12889-018-5384-y.
26. Spicer RS, Miller TR. The Evaluation of a Workplace Program to Prevent Substance Abuse: Challenges and Findings. *J Prim Prev*. 2016;37(4):329-43. doi:10.1007/s10935-016-0434-7.
27. Chapman L, Naweed F. Health initiatives to target obesity in surface transport industries: Review and implications for action. *Evidence Base*. 2015;2:1-20. doi:10.21307/eb-2015-002.
28. Lutz N, Taeymans J, Ballmer C, et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of worksite health promotion programs in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2019;29(3):540-6. doi:10.1093/eurpub/cky269.
29. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, Gurevich KG. Protection of the health of employees of locomotive crew. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah*. 2018;(3):752-62. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Калинин М. Р., Гуревич К. Г. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018;(3):752-62.
30. Sukhova EV, Nikolaevsky EN. Focused management of corporate culture within the framework of health saving of railway transport workers. *Aktualnye problem gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2016;7(2):138-42. (In Russ.). Сухова Е. В., Николаевский Е. Н. Целенаправленное управление корпоративной культурой в рамках здоровьесбережения работников железнодорожного транспорта. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016;7(2):138-42.
31. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. Efficiency of the school of health in the workplace and individual counselling in employees of locomotive crew. *Profilakticheskaja medicina*. 2013;16(1):13-8. (In Russ.) Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н. и др. Эффективность школы здоровья на рабочем месте и индивидуального консультирования у работников локомотивных бригад. Профилактическая медицина. 2013;16(1):13-8.
32. Pyrikova NV, Osipova IV, Saltzman AG, et al. Dynamics of risk factors of cardiovascular diseases in the implementation of preventive technologies in the labor collective for 10 years. *Profilakticheskaja medicina*. 2020;23(4):52-60. (In Russ.) Пырикова Н. В., Осипова И. В., Зальцман А. Г. и др. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при реализации профилактических технологий в трудовом коллективе в течение 10 лет. Профилактическая медицина. 2020;23(4):52-60. doi:10.17116/profmed20202304152.
33. Orlova EV, Zuikova AA, Koltakov AI. School of health as a factor in improving the effectiveness of prevention and treatment of arterial hypertension in railway workers. *Systems analysis and management in biomedical systems*. 2009;8(2):317-24. (In Russ.) Орлова Е. В., Зуикова А. А., Колтаков А. И. Школа здоровья как фактор повышения эффективности профилактики и лечения артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009;8(2):317-24.
34. Kolpakchi LN. Work of the State Unitary Enterprise "Moscow Metro" on the basis of the code of corporate business ethics and corporate culture. *Science diary*. 2019;2(26):15. (In Russ.) Колпакчи Л. Н. Работа ГУП "Московский метрополитен" на основе кодекса корпоративной деловой этики и корпоративной культуры. *Дневник науки*. 2019;2(26):15.
35. Ryachev VA. Model of the organization of vocational and applied physical culture of metro drivers, taking into account a personally oriented orientation. *Theory and practice of physical culture*. 2012;(4):21. (In Russ.) Рвачев В. А. Модель организации профессионально-прикладной физической культуры машинистов метрополитена с учетом личностно ориентированной направленности. Теория и практика физической культуры. 2012;(4):21.
36. Kondratenko AA, Glushchenko VA, Puzyrev VG. The impact of conditions and lifestyle on the health of tram drivers. *Medicine and health care organization*. 2017;2(1):31-4. (In Russ.) Кондратенко А. А., Глущенко В. А., Пузырев В. Г. Влияние условий и образа жизни на здоровье водителей трамвая. Медицина и организация здравоохранения. 2017;2(1):31-4.
37. Zhidkova EA, Okunkova EV, Zorin KV, Gurevich KG. Content analysis of websites and web pages of rail companies on promoting a healthy lifestyle and preventing coronavirus infection. *The health of the metropolis*. 2020;1(2):68-75. (In Russ.) Жидкова Е. А., Окункова Е. В., Зорин К. В., Гуревич К. Г. Контент-анализ сайтов и веб-страниц рельсовых компаний по вопросам продвижения здорового образа жизни и профилактики коронавирусной инфекции. *Здоровье мегаполиса*. 2020;1(2):68-75. doi:10.47619/2713-2617.zm.2020.v1i2;68-75.

Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска

Шальнова С. А.¹, Драпкина О. М.¹, Концевая А. В.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Куценко В. А.^{1,2}, Метельская В. А.¹, Капустина А. В.¹, Баланова Ю. А.¹, Литинская О. А.¹, Покровская М. С.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. Москва;

²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Оценить распределение сердечного тропонина I (сТnI) в выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) и изучить его ассоциации с факторами риска (ФР) и европейской шкалой риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

Материал и методы. Материалом послужила представительная выборка из населения 25-64 лет Вологодского региона (n=1591). Дизайн исследования: наблюдательное одномоментное. В анализ включали пол, возраст, поведенческие и кардиометаболические ФР и биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, SCORE. Уровень статистической значимости между возрастными-половыми группами составил $p < 0,05$.

Результаты. Впервые было построено распределение уровня сТnI на выборке российского населения одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ, выявлена его асимметричность. Медиана уровня сТnI в выборке составила 1,5 пг/мл (95% доверительный интервал 0,80-2,50). Обращает на себя внимание высокий уровень 99-го перцентиля сТnI у мужчин в возрасте 45-54 лет (55,3 пг/мл); при этом 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 47,7 пг/мл, у женщин — 13,3 пг/мл. Log уровня сТnI статистически значимо увеличивается с возрастом как у мужчин ($p < 0,0001$), так и у женщин ($p < 0,0001$), но у мужчин быстрее. Отмечен более высокий уровень сТnI у мужчин в молодом возрасте сравнительно с уровнем сТnI у их сверстниц. В многофакторном анализе получены значимые ассоциации уровня сТnI с полом, возрастом, содержанием в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и концентрацией мозгового натрийуретического пептида. Выявлена недостаточная точность классификации участников исследования по риску SCORE.

Заключение. Распределение сТnI в выборке российского региона из исследования ЭССЕ-РФ резко сдвинуто влево, медиана со-

ставила 1,5 пг/мл. Выявлены более высокие уровни сТnI у молодых мужчин по сравнению со сверстницами. Найдены значимые связи сТnI с ожирением (индексом массы тела, артериальной гипертензией, повышенным холестерином липопротеинов низкой плотности и концентрацией мозгового натрийуретического пептида). Установлено, что SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сТnI.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, тропонин I, популяция, SCORE, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при поддержке компании Эбботт (Abbott Diagnostics), США.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии ХНИЗ, лаборатории "Банк биологического материала" и клинико-диагностической лаборатории НМИЦ ТПМ Минздрава России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Особая благодарность Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Поступила 17/05-2021

Получена рецензия 03/06-2021

Принята к публикации 10/06-2021



Для цитирования: Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Литинская О. А., Покровская М. С. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А. — .м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики; профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики; аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Литинская О. А. — к.м.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131].

A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors

Shalnova S.A.¹, Drapkina O.M.¹, Kontsevaya A.V.¹, Yarovaya E.B.^{1,2}, Kutsenko V.A.^{1,2}, Metelskaya V.A.¹, Kapustina A.V.¹, Balanova Yu.A.¹, Litinskaya O.A.¹, Pokrovskaya M.S.¹

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

Aim. To assess the distribution of cardiac troponin I (cTnI) in a sample of the region from the ESSE-RF study and to study its associations with risk factors (RFs) and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) system.

Material and methods. This observational cross-sectional study includes a representative sample of the population aged 25-64 years of the Vologda region (n=1591). The analysis included sex, age, behavioral and cardiometabolic RFs, biomarkers, prior cardiovascular diseases (CVDs), and SCORE. The differences between age-sex groups were considered significant at $p < 0,05$.

Results. According to study results, asymmetry in cTnI distribution among population was revealed. The median cTnI level in the sample was 1,5 pg/ml (95% confidence interval, 0,80-2,50). Noteworthy is the high level of the 99th percentile of cTnI in men aged 45-54 years (55,3 pg/ml). At the same time, the 99th percentile for the entire sample in men was 47,7 pg/ml, while in women — 13,3 pg/ml. The cTnI level log increases significantly with age in both men ($p < 0,0001$) and women ($p < 0,0001$), but faster in men. There was a higher level of cTnI in young men compared to same-age women. In multivariate analysis, significant associations of cTnI levels with sex, age, blood low-density lipoprotein cholesterol, abdominal obesity, hypertension, and brain natriuretic peptide level were obtained. Insufficient accuracy of classification of study participants by SCORE risk was revealed.

Conclusion. The distribution of cTnI in the sample of the Russian region from the ESSE-RF study is sharply shifted to the left (median, 1,5 pg/ml). Higher cTnI levels were revealed in young men compared to their female peers. Significant associations of cTnI with obesity (body mass index, hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and brain natriuretic peptide concentration) were found. It was demonstrated that SCORE does not accurately classify individuals with high and moderate cTnI levels.

Keywords: ESSE-RF, troponin I, population, SCORE, cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities. The study was supported by Abbott Diagnostics, USA.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the NCD Epidemiology Department, the laboratory "Bank of biological material" and the clinical diagnostic laboratory of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine for preparing and organizing the ESSE-RF study, performing biochemical analyzes and storing the material. Special thanks to the Vologda specialists who managed the data collection.

Shalnova S.A.* ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A.V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Litinskaya O.A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Pokrovskaya M.S. ORCID: 0000-0001-6985-7131.

*Corresponding author: svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 10/03-2021

Revision Received: 23/03-2021

Accepted: 15/06-2021

For citation: Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Metelskaya V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2940. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2940

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, МК — мочевая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), cTn — сердечный тропонин, cTnI — сердечный тропонин I, hsTnI — высокочувствительный тропонин I, log — логарифм, HUNT — The Nord-Trøndelag Health Study, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются главной причиной высокой смертности во всем мире [1, 2], хотя смертность от этих заболеваний в развитых странах и в России за последние десятилетия заметно снизилась [2]. Известно, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз. В настоящее время считается установленным, что так называемые факторы риска (ФР) способствуют возникновению и прогрессированию ССЗ, являясь неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза [3].

Основным достижением клинической эпидемиологии является предложение многофакторной теории развития ССЗ и применение многофакторных моделей оценки риска. Первая многофакторная прогностическая модель была разработана на основе результатов Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), которое не просто стало основой, но явилось колыбелью множества современных концепций прогноза ССЗ [4]. В настоящее время известно достаточно много таких прогностических моделей, которые, однако, не лишены некоторых недостатков. Во-первых, оказалось, что

традиционные ФР ССЗ (например, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия или курение) не полностью объясняют вариации сердечно-сосудистого риска (ССР). Значительная часть людей, у которых возникают ССЗ, имеют мало ФР или вообще не имеют их [5].

Во-вторых, классические ФР не предсказывают так называемый остаточный риск, который не устраняется при эффективном снижении уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), например, при терапии статинами [6], что побуждает исследователей искать новые факторы, которые позволили бы прогнозировать остаточный риск [7].

Следует также иметь в виду, что прогностические модели не универсальны, поскольку большинство из них основаны на данных, полученных на населении одной этнической группы или страны и, следовательно, не могут дать точного прогноза для других этнических групп и других стран. Сами авторы шкалы риска, разработанной на основе Фремингемской когорты, предупреждали, что экстраполировать эти результаты на другие популяции следует с осторожностью [4]. В 2003г группой экспертов Европейского и других научных обществ кардиологов была представлена шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанная на основе данных европейских исследований [8]. В настоящее время эта модель риска является основной для стран европейского региона, включая Россию. Однако и эта модель не свободна от недостатков, поэтому ее авторы рекомендуют разработку собственных, более точных, моделей оценки ССР.

Последнее десятилетие характеризуется определенными достижениями в области генетических и молекулярных исследований, которые показали новые возможности для выявления новых биомаркеров.

Сердечные тропонины (сТн) являются наиболее успешными кардиоспецифическими биомаркерами в кардиологии. Их внедрение в клиническую практику значительно улучшило дифференциальную диагностику острой боли в груди, и привело к включению сТн в обязательный перечень показателей для “Универсального определения инфаркта миокарда (ИМ)” [9].

Сегодня новые технологии позволяют получить точное измерение низких концентраций циркулирующих тропонинов, которые могут напрямую отражать различные патофизиологические процессы, включая некроз кардиомиоцитов и их апоптоз [10].

Возможность применения высокочувствительных методов определения низких концентраций сТн в популяции и у бессимптомных лиц позволила высказать гипотезу о том, что сТн Т и I (сТнТ и сТнI)

можно включить в алгоритм для стратификации ССР в общей популяции с использованием значений в пределах нормального диапазона, т.е. между нижним пределом обнаружения и 99-м процентилем [11].

Высокочувствительный сТнI (hsТнI), в частности, продемонстрировал не только свои диагностические и прогностические способности при острых поражениях миокарда, но и связь с сердечно-сосудистыми событиями в ряде проспективных исследований. По мнению большинства исследователей, этот биомаркер может рассматриваться в качестве компонента оценки ССР, способного уточнить его уровень и стать одним из элементов персонализированной медицины [12].

В России до настоящего времени популяционный анализ сТнI и его ассоциаций с ФР и ССЗ не проводился, что и определило цель исследования — оценить распределение сТнI в выборке населения Вологодского региона, изучить его ассоциации с ФР и сравнить с европейской шкалой риска SCORE.

Материал и методы

Исследование базируется на данных наблюдательного исследования ЭСЦЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) [13]. В рамках данного проекта были получены биообразцы для определения показателей, включенных в анализ. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Государственного Научно-Исследовательского Центра профилактической медицины (в настоящее время Национальный Медицинский Исследовательский Центр терапии и профилактической медицины, НМИЦ ТПМ) Минздрава России. Каждый участник исследования подписал информированное согласие, включая разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭСЦЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Более подробно протокол представлен ранее [13]. Краткое описание: 1 шаг. Случайный отбор ЛПУ — поликлиники; 2 шаг. В каждом ЛПУ случайно отбирались врачебные участки; 3 шаг. На каждом участке случайно отбирали домохозяйство, из которого приглашали подходящего по возрасту и полу потенциального участника исследования.

Всего обследовано 1627 человек обоего пола. В анализ включен 1591 человек в возрасте 25-64 лет, 35 человек оказались за пределами возрастной группы, у одного не был измерен уровень сТнI.

Обследование включало:

I. Опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование), статусе курения (курит, не курит, бросил курить) и анамнезе заболеваний.

II. Физикальные исследования. Антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ), рас-

Таблица 1

Лабораторные показатели, включенные в анализ, и критерии их оценки

Показатель	Критерий оценки
Гиперхолестеринемия	ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л
Гипер ХС ЛНП	ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л
Гипертриглицеридемия	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л
Гипоальфахолестеринемия	ХС ЛВП $< 1,0$ (мужчины) и $< 1,2$ (женщины) ммоль/л
Гиперурикемия	МК в сыворотке крови > 400 мкмоль/л для мужчин и > 360 мкмоль/л для женщин
Высокий вчСРБ	вчСРБ ≥ 3 мг/л
Гипергликемия	глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л
Лп(а)	> 9 мг/дл
BNP	$\geq 23,7$ пг/мл (пятый квинтиль)
СКФ	по формуле CKD-EPI, < 90 мл/мин/1,73 м ²
hsTnI, пг/мл	$< 6, 6-12, > 12$ пг/мл — мужчины; $< 4, 4-10, > 10$ пг/мл — женщины

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), hsTnI — высокочувствительный тропонин I.

чет индекса массы тела (ИМТ). Артериальное давление (АД) и частоту пульса измеряли дважды на правой руке в положении сидя автоматическим тонометром OMRON. В анализ включали среднее из двух измерений.

III. Биохимические показатели. Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови проводили в ЛПУ региона сразу после забора крови по стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре -25°C в пробирках типа эппендорф по 500-1000 мкл. Из региона, не более чем через 2 нед., образцы доставляли в Биобанк НМИЦ ТПМ на сухом льду при температуре -50°C . Хранились образцы при температуре -70°C [14]. В сыворотке крови определяли уровни общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ) мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide, BNP), мочевой кислоты (МК), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney disease — Epidemiology Collaborator). СКФ определялся по формуле [15]:

$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = a (\text{креатинин/б})^c \times 0,993^{\text{Возраст}}$, где значение константы a для мужчин равно 141, для женщин — 144; значение константы b для мужчин равно 0,9, для женщин — 0,7; константы c для мужчин с уровнем креатинина $\leq 0,7$ мг/дл равно $-0,411$, с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл равно $-1,209$, для женщин, имеющих уровень креатинина $\leq 0,7$ мг/дл, равно $-0,329$, с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл равно $-1,209$.

IV. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке НМИЦ ТПМ с 2013-2014гг, в конце 2020г были определены концентрации сTnI и липопротеина(а) (Лп(а)). Уровень сTnI измеряли с ноября по декабрь 2020г в образцах сыворотки крови, хранимых при -70°C , с помощью иммунохемилюминисцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США). Нижний предел детекции (LoD) составил 1,1 пг/мл; диапазон концентраций 0-50000 пг/мл).

Все обследованные анализировались в зависимости от уровня образования: ниже среднего, среднее, выше среднего; оценивалось влияние места жительства: город, село; определялся статус курения: никогда не курил, бросил, курит сейчас. Ожирение определялось как ИМТ ≥ 30 кг/м², и абдоминальное ожирение: ОТ ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см женщин. АГ диагностировалась при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. или если больной получает антигипертензивные препараты (АГП). Наличие заболевания регистрировалось при положительном ответе на вопрос “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?”.

Перечень биомаркеров и критерии их оценки представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных. При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, и среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для непрерывных показателей вычисляли коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона, т.е. разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение [16]. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для унимодального непрерывного параметра было $< 0,2$, то распределение считали незначительно отклоняющимся от нормального, и параметр описывали средним (М) и стандартным отклонением (SD). Если эти условия нарушались, то распределение параметра считали отклоняющимся от нормального, и для параметра приводились медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Качественные показатели описаны относительными частотами (%). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

Для оценки ассоциации уровня сTnI с ФР использовали линейную регрессию вида $\log \text{сTnI} = b \cdot \text{Фактор} + b_0$. В такой модели $\exp(b)$ отражает, во сколько раз изменяется уровень сTnI при увеличении фактора на единицу. Поправку на пол и возраст осуществляли добавлением

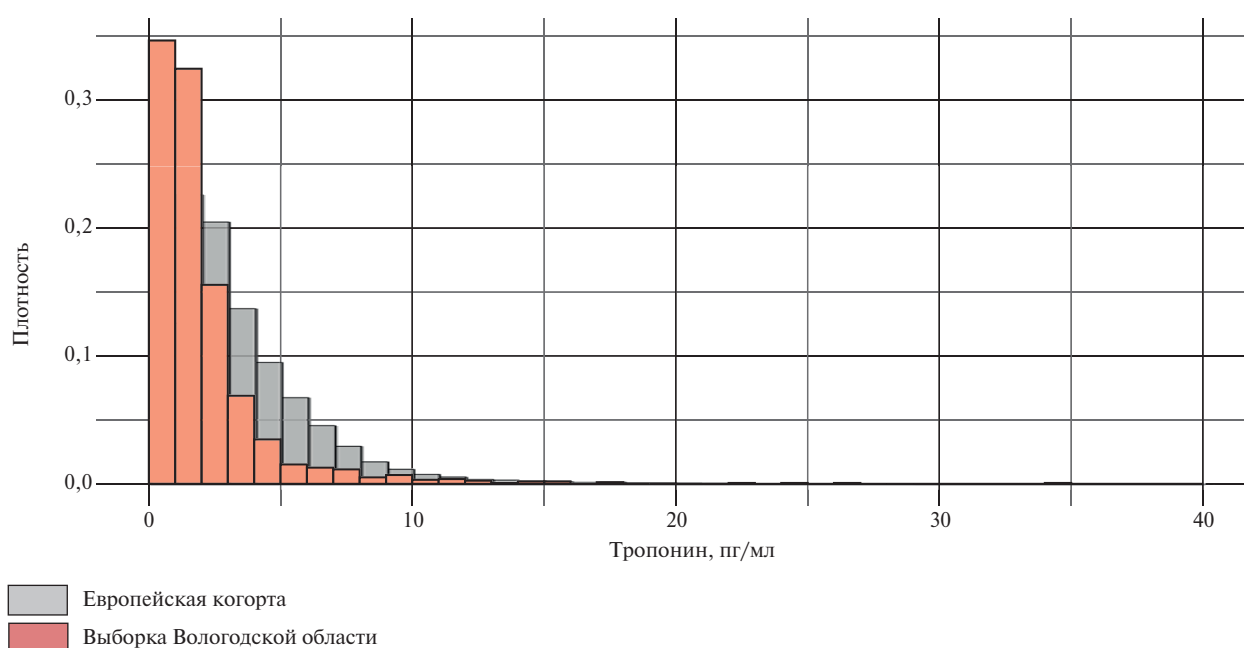


Рис. 1 Сопоставление распределений уровня сТnI в европейской когорте (серый) и в выборке населения Вологодской области (красный). Адаптировано из [12].

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Характеристика распределения сердечного тропонина I по полу и возрастным группам

Возраст, годы	N	Оба пола			N	Мужчины			N	Женщины		
		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99
25-34	421	1,00 [0,40; 1,60]	3,2	8	210	1,50 [1,00; 1,98]	4,655	12,14	211	0,50 [0,10; 0,95]	1,9	3,18
35-44	351	1,20 [0,60; 2,00]	5,4	15,3	166	1,70 [1,20; 2,60]	9,525	25,25	185	0,80 [0,40; 1,20]	2,28	4,95
45-54	437	1,70 [1,00; 2,70]	6,1	20,85	201	2,10 [1,30; 3,20]	7,4	55,3	236	1,40 [0,88; 2,12]	4,42	14,31
55-64	382	2,50 [1,50; 4,00]	9,96	47,18	170	3,15 [2,10; 4,70]	9,64	49,61	212	1,90 [1,40; 3,10]	9,83	32,84
25-64	1951	1,50 [0,80; 2,50]	6,7	17,26	747	1,90 [1,20; 3,20]	8,17	47,7	844	1,10 [0,50; 1,90]	4,6	13,23

Примечание: Q — квантиль, Me — медиана.

в модель возраста, как непрерывной переменной, а также переменной взаимодействия “пол • возраст”. Если гипотеза о равенстве нулю углового коэффициента b отвергалась, то регрессионная модель считалась статистически значимой. После установления статистической значимости регрессионных моделей $\log \text{сТnI} = b \cdot \text{Возраст} + b_0$ у мужчин и женщин стандартными методами на основе построения t-статистики проверяли гипотезу о равенстве угловых коэффициентов b , что позволило выявить различную скорость увеличения уровня сТnI у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в анализ включили 1591 человека 25–64 лет, из которых 47% — мужчины. На старте исследования средний возраст участников составил 45 лет, в среднем мужчины были на год моложе женщин.

Курил каждый пятый из выборки, половина никогда не курили. Как и ожидалось, курящих мужчин было в два раза больше, чем курящих женщин (30 vs 15%, соответственно). У мужчин выше средние уровни ряда ФР по сравнению с женщинами, за исключением уровня СКФ. В частности, у них значимо больше ОТ, а также выше уровни САД, ХС ЛНП, ТГ, сТnI, МК и ниже уровни ХС ЛВП. У мужчин статистически значимо чаще имел место ИМ в анамнезе. ИМТ был одинаков у обоих полов, наличие сахарного диабета (СД), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе также не ассоциировано с полом, как и уровень ОХС, вчСРБ, Лп(а).

На рисунке 1 представлено распределение сТnI в изучаемой выборке в сравнении с распределением, полученным в крупнейшем европейском исследовании BiomarCaRE [12]. Распределение асимметрично,

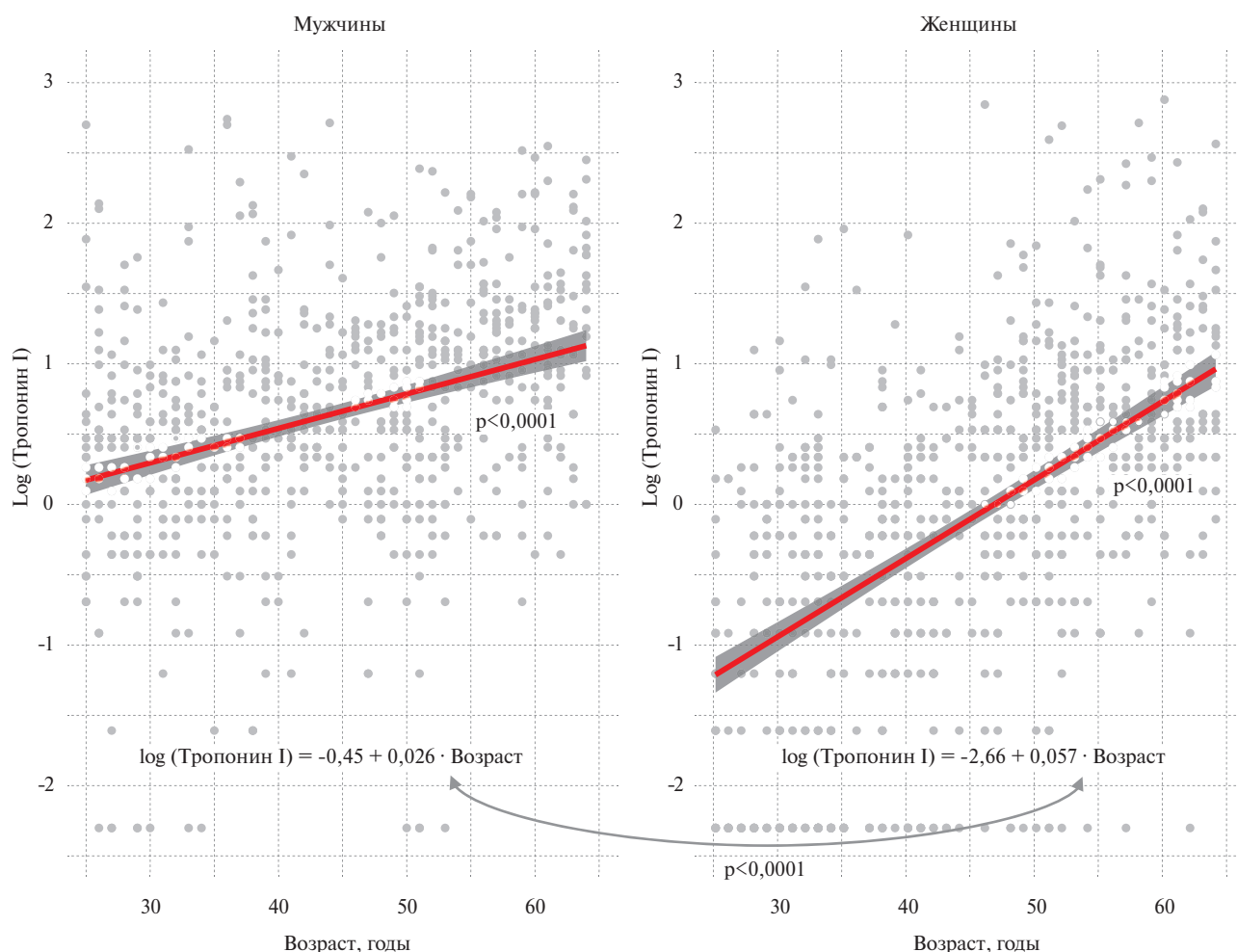


Рис. 2 Ассоциации уровня сТnI с возрастом для мужчин и женщин. Примечание: серым цветом показан 95% ДИ для линии регрессии.

резко сдвинуто вправо: преобладают низкие уровни сТnI, но также встречаются экстремально высокие значения. В связи с асимметричностью в анализ включался логарифм (log) сТnI.

Рисунок 2 демонстрирует положительные ассоциации log сТnI с возрастом как у мужчин ($p<0,0001$), так и у женщин ($p<0,0001$). При этом регрессионные модели зависимости уровня сТnI от возраста у мужчин и женщин статистически значимо различаются ($p<0,0001$). В возрасте 25 лет уровень сТnI у мужчин выше, чем у женщин. Однако с возрастом сТnI у женщин растет быстрее — на 5,9% в год, тогда так у мужчин — только на 2,6%. Полученные модели демонстрируют, что различие в уровне сТnI у мужчин и женщин исчезает лишь к 72 годам.

Медиана сТnI в выборке составила 1,5 пг/мл с интерквартильным размахом [0,80–2,50] (таблица 2). Обращает на себя внимание высокий уровень 99-го перцентиля сТnI у мужчин, в возрасте 45–54 лет (55,3 пг/мл); при этом 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 47,7 пг/мл, у женщин — 13,3 пг/мл.

В таблице 3 представлен анализ связи сТnI с ФР и наличием хронических заболеваний. Выявлен повышенный уровень сТnI у лиц, проживающих в сельской местности и имеющих низкий образовательный уровень. Отмечены значимые положительные ассоциации с ожирением, а также повышенными значениями ОХС, ТГ и SCORE. Между тем, связи сТnI с уровнем ХС ЛВП и наличием СД были характерны только для женщин, а с ИМ — только для мужчин.

В то же время нельзя исключить влияние других факторов на полученные связи. Для оценки ассоциации уровня сТnI с ФР и биомаркерами с поправкой на другие показатели проведена линейная регрессия на log сТnI. Значения в столбце $\exp(\beta)$ таблицы 4 показывают, во сколько раз увеличивается сТnI при наличии ФР. Согласно данным однофакторного анализа, значимыми оказались 17 ассоциаций, 11 осталось после поправки на пол и возраст, и только 5 — в многофакторной модели: возраст, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), АГ, повышенные уровни ХС ЛНП, и BNP (таблица 4).

Таблица 3

Уровень сTnI у мужчин и женщин
в различных категориях ФР, Me [Q25; Q75]

	Мужчины	Женщины	p-значение
Все пациенты	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Возраст (годы)	**	**	
25-34	1,50 [1,00; 1,98]	0,50 [0,10; 0,95]	0,000
35-44	1,70 [1,20; 2,60]	0,80 [0,40; 1,20]	0,000
45-54	2,10 [1,30; 3,20]	1,40 [0,88; 2,12]	0,000
55-64	3,15 [2,10; 4,70]	1,90 [1,40; 3,10]	0,000
Образование	*	**	
Высшее	1,80 [1,20; 3,00]	0,80 [0,30; 1,50]	0,000
Среднее и ниже	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Место жительства	**	**	
Город	1,80 [1,10; 3,00]	1,00 [0,40; 1,70]	0,000
Село	2,30 [1,50; 3,50]	1,40 [0,90; 2,30]	0,000
Курение	*	*	
Не курит	1,70 [1,10; 3,00]	1,20 [0,60; 2,00]	0,000
Бросил	2,00 [1,30; 3,50]	0,90 [0,35; 1,60]	0,000
Курит	1,95 [1,30; 3,00]	0,90 [0,40; 1,70]	0,000
АГ	**	**	
Нет	1,60 [1,10; 2,40]	0,80 [0,30; 1,40]	0,000
Есть	2,50 [1,50; 3,90]	1,70 [1,00; 2,73]	0,000
Ожирение	**	**	
ИМТ <30 кг/м ²	1,70 [1,10; 3,00]	0,90 [0,40; 1,50]	0,000
ИМТ ≥30 кг/м ²	2,60 [1,60; 3,90]	1,70 [1,00; 2,80]	0,000
СД	*	**	
Нет	1,90 [1,20; 3,10]	1,00 [0,50; 1,80]	0,000
Есть	2,30 [1,48; 3,65]	1,95 [1,08; 3,52]	0,579
ОХС (ммоль/л)	**	**	
<5	1,60 [1,10; 2,80]	0,70 [0,30; 1,40]	0,000
≥5	2,10 [1,40; 3,40]	1,40 [0,80; 2,15]	0,000
ХС ЛНП (ммоль/л)	*	**	
<3	1,60 [1,05; 3,00]	0,60 [0,20; 1,20]	0,000
≥3	2,00 [1,40; 3,20]	1,40 [0,80; 2,20]	0,000
ХС ЛВП (ммоль/л)	*	**	
≥1/1,2 (М/Ж)	1,90 [1,30; 3,20]	1,00 [0,40; 1,70]	0,000
<1/1,2 (М/Ж)	1,70 [1,12; 3,38]	1,40 [0,70; 2,40]	0,000
ТГ (ммоль/л)	*	**	
≤1,7	1,80 [1,20; 3,10]	1,00 [0,40; 1,80]	0,000
>1,7	2,10 [1,40; 3,45]	1,60 [0,90; 2,60]	0,000
ИМ в анамнезе	*	*	
Нет	1,90 [1,20; 3,10]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Есть	3,45 [1,65; 7,28]	4,60 [4,60; 4,60]	0,781
ОНМК в анамнезе	*	*	
Нет	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Есть	3,05 [2,45; 3,45]	1,75 [1,45; 2,62]	0,065
Шкала SCORE	**	**	
<5%	1,90 [1,20; 2,90]	1,30 [0,70; 2,10]	0,000
≥5%	3,00 [2,00; 4,60]	2,85 [1,78; 5,90]	0,984

Примечание: * — различие между группами внутри пола на уровне 0,05; ** — различие между группами внутри пола на уровне 0,001, p-значения приведены для критериев Манна-Уитни при сравнении двух групп и Крускала-Уоллиса при сравнении трех и более групп. Me — медиана распределения, Q25; Q75 — интерквартильный размах, М/Ж — мужчины/женщины. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Анализ ассоциаций со шкалой SCORE проводили в категориях риска SCORE и группах риска по уровню сTnI, полученных в европейской когорте [12] на выборке 35-64 лет без ИМ и ОНМК анамнезе на момент включения в исследование (n=1120).

Из 125 мужчин, отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, выявлено 8 человек с умеренным и высоким риском по уровню сTnI (таблица 5). Из 217 мужчин с умеренным риском по SCORE пятеро были отнесены к категории высокого риска по уровню сTnI. В целом, из 50 мужчин, отнесенных к категории среднего или высокого риска по уровню сTnI, 13 человек не попали в соответствующую группу по шкале SCORE.

Из 372 женщин, отнесенных по шкале SCORE к категории низкого риска, выявили 11 человек, имеющих умеренный и высокий риск по уровню сTnI. Среди 240 женщин из категории умеренного риска по шкале SCORE наблюдали 8 человек, имеющих высокий риск по уровню сTnI. В целом, из 52 женщин, отнесенных к категории среднего или высокого риска по уровню сTnI, 19 не попали в соответствующую группу по уровню SCORE. В итоге, 25% мужчин и 37% женщин с повышенным уровнем сTnI имели недостаточно высокий риск по шкале SCORE. Таким образом, очевидно, что SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сTnI.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ анализом уровня TnI, осуществленным на выборке населения одного из регионов РФ, участников исследования ЭССЕ-РФ, поэтому, прежде всего, интересны популяционные характеристики TnI.

Распределение сTnI в популяции выборки населения Вологодской области сдвинуто в сторону низких значений, что характерно для этого показателя в большинстве Европейских исследований сTnI [12].

В целом медиана уровня сTnI в российской выборке оказалась ниже, чем в европейской когорте. В то же время, диагностический порог, представляющий 99-й процентиль распределения сTnI, представленный в нашей выборке, составил у мужчин 47,7 пг/мл и женщин 13,23 пг/мл, за счет высоких значений (>99 процентиля) сTnI у мужчин, каждый из которых, как было установлено, имел в анамнезе хотя бы одно из заболеваний (ИМ, ИБС или АГ). Это и обусловило столь существенные различия в уровнях 99-го процентиля сTnI по сравнению с данными других исследований. Действительно, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) 99-й процентиль у мужчин составил 34,2 пг/мл, у женщин — 15,6 пг/мл [17]. Аналогично диагностическая граница 99-го процентиля в исследовании HUNT (The Nord-Trøndelag Health

Таблица 4

Ассоциация уровня сТnI с ФР

	Однофакторный анализ		Анализ с поправкой на пол и возраст [#]		Многофакторный анализ	
	exp(β) ^{##}	ДИ	exp(β) ^{##}	ДИ	exp(β) ^{##}	ДИ
Возраст 25-34 (лет)	референс	-	референс	-	референс	-
Возраст 35-44 (лет)	1,40	(1,21-1,61)*	-	-	1,23	(1,08-1,40)
Возраст 45-54 (лет)	2,13	(1,86-2,44)*	-	-	1,57	(1,37-1,80)
Возраст 55-64 (лет)	3,41	(2,97-3,93)*	-	-	2,21	(1,90-2,58)
Мужской пол	2,15	(1,94-2,38)*	-	-	2,23	(2,02-2,46)
Глюкоза >5,6 ммоль/л	1,68	(1,49-1,91)*	1,13	(1,02-1,26)*	0,99	(0,88-1,11)
Курит сейчас	1,15	(1,01-1,31)*	0,97	(0,87-1,08)	0,97	(0,87-1,08)
Ожирение (ИМТ повышен ≥30 кг/м ²)	1,78	(1,58-2,00)*	1,43	(1,29-1,58)*	1,27	(1,08-1,48)
Абдоминальное ожирение (ОТ 102/88 см, М/Ж)	1,72	(1,52-1,93)*	1,35	(1,21-1,50)*	1,07	(0,91-1,26)
АГ	2,24	(2,02-2,48)	1,40	(1,27-1,55)	1,33	(1,20-1,48)
Повышенный уровень ХС ЛНП ≥3 ммоль/л	1,88	(1,68-2,11)*	1,30	(1,17-1,43)*	1,32	(1,19-1,46)
Сниженный уровень ХС ЛВП ≤1,1/1,2 ммоль/л	1,18	(1,04-1,33)*	1,09	(0,99-1,21)	1,04	(0,93-1,15)
Повышенный уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,60	(1,41-1,81)*	1,17	(1,05-1,31)*	1,02	(0,91-1,15)
Прием статинов	1,66	(1,13-2,45)*	1,17	(0,85-1,60)	1,00	(0,72-1,39)
вчСРБ ≥3 мг/л	1,44	(1,26-1,64)*	1,21	(1,08-1,35)*	1,05	(0,93-1,18)
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	1,69	(1,46-1,95)*	1,15	(1,01-1,31)*	1,13	(0,99-1,29)
ИМ в анамнезе	2,93	(1,90-4,53)*	1,45	(1,01-2,09)*	1,29	(0,88-1,87)
ОНМК в анамнезе	1,55	(0,99-2,42)	0,97	(0,68-1,41)	0,87	(0,60-1,26)
МК, >400/360 мкмоль/л (М/Ж)	1,63	(1,43-1,87)*	1,22	(1,09-1,37)*	1,04	(0,92-1,17)
BNP >24 пг/мл [§]	1,57	(1,37-1,80)*	1,16	(1,03-1,30)*	1,14	(1,01-1,28)
ЛП(а) >9 мг/дл [§]	1,15	(1,03-1,28)*	1,05	(0,96-1,14)	1,04	(0,95-1,14)

Примечание: [#] — поправка на пол, возраст и произведение пола и возраста; * — $p < 0,05$ или выделено жирным; [§] — DNP >24 пг/мл — 80% перцентиль в исследуемой выборке; Лп(а) 9 мг/л — медиана распределения в исследуемой выборке; М/Ж — мужчины/женщины. ^{##} — это значение показывает, во сколько раз увеличивается уровень сТnI при наличии ФР. АГ — артериальная гипертензия, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), МК — мочевая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид).

Таблица 5

Распределение пациентов согласно уровню риска, определенному по сТnI и по SCORE

Уровень сТnI	ESC SCORE				Всего, n=1120
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий	
Мужчины					
<6 пг/мл	117 (23,1)	200 (39,6)	85 (16,8)	52 (10,3)	454 (89,9)
6-12 пг/мл	4 (0,8)	12 (2,4)	12 (2,4)	10 (2,0)	38 (7,5)
>12 пг/мл	4 (0,8)	5 (1,0)	2 (0,4)	2 (0,4)	13 (2,6)
Женщины					
<4 пг/мл	361 (58,7)	184 (29,9)	18 (2,9)	0 (0,0)	563 (91,6)
4-10 пг/мл	10 (1,6)	23 (3,7)	5 (0,8)	1 (0,2)	39 (6,3)
>10 пг/мл	1 (0,2)	8 (1,3)	2 (0,3)	2 (0,3)	13 (2,1)

Примечание: сТnI — сердечный тропонин I, ESC — European Society of Cardiology, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Study) составила 36 пг/мл у мужчин и 15,0 пг/мл у женщин [18]. Глубокий аналитический обзор, посвященный влиянию пола на референсные значения сТnI, подтвердил существенно более низкие уровни этого показателя у женщин. Авторы обсудили некоторые известные механизмы, лежащие

в основе этих различий, в частности, защитную роль эстрогенов. Их способность нейтрализовать активные формы кислорода может препятствовать повреждения кардиомиоцитов [19]. Вместе с тем, данных для подтверждения этого тезиса, пока недостаточно, поскольку в исследованиях, изучавших

ИМ или острый коронарный синдром, женщины, как правило, представлены меньше (30-40%). В то же время, более высокий уровень сTn у мужчин может объясняться тем, что масса миокарда левого желудочка у них больше, чем у женщин [20, 21].

Важно отметить увеличение концентраций сTnI у лиц обоего пола с возрастом, что также характерно для всех исследований. Так, Welsh P, et al. (2019) сравнивая сTnI и сTnT, выявили увеличение с возрастом обеих форм сTn [22]. На наш взгляд, наиболее важными являются особенности возрастнo-половой диссоциации, полученные в настоящем исследовании. В молодом возрасте концентрация сTnI у женщин значительно ниже, чем у мужчин и только к 72 годам уровни показателя начинают выравниваться. Возможно, что женщины в фертильном возрасте защищены эстрогенами, препятствующими повышению концентрации как сTnI, так и других факторов. Можно предположить, что это свидетельство начальных субклинических изменений в миокарде мужчин или наличие других факторов. Вероятно, можно рассматривать высокий уровень сTnI у наших мужчин как особенность, которую следует учитывать при диспансеризации и профилактических осмотрах; в этом случае лица с повышенным уровнем сTnI должны будут направляться на более углубленное исследование. Нельзя забывать и о том, что уровень сTnI повышается с возрастом, и его увеличение в старших возрастных группах вполне может быть следствием недиагностированной ИБС [21].

сTnI ассоциируется практически со всеми традиционными ФР [22], что было отмечено и в представленных результатах. Однако в многофакторном анализе положительная связь сTnI сохранилась только с пятью факторами, включая возраст и пол. Кроме четкой ассоциации с уровнем ХС ЛНП были обнаружены связи между уровнем сTnI и ожирением, повышенным АГ и повышенной концентрацией BNP. Аналогичные закономерности выявлены и в исследовании HUNT [18].

Выраженных ассоциаций сTnI с курением в настоящем исследовании выявить не удалось. По этому вопросу среди исследователей нет единого мнения. Данные о наличии обратной связи между сTnI и курением, о которой сообщают Welsh P, et al, согласуются с результатами исследования HUNT. В то же время в исследовании ARIC продемонстрировано отсутствие значимых ассоциаций между сTnI и статусом курения [18].

К принципиально важным результатам следует отнести выявленный в исследовании факт, что, согласно полученной классификации сTnI по европейским критериям в зависимости от стандартных

критериев риска по SCORE, точность определения риска по SCORE была недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована.

В чем сила и новизна исследования? Во-первых, впервые получены характеристики сTnI в выборке трудоспособного населения российского региона, которые выявили выраженные возрастнo-половые особенности распределения этого биомаркера, позволяющие предполагать, что более высокие уровни сTnI в мужской когорте в молодом возрасте могут быть следствием начальных поражений миокарда, что, в свою очередь, может быть одной из причиной высокой смертности среди этой группы российского населения. Во-вторых, показаны независимые ассоциации между сTnI изучаемыми ФР и также сердечно-сосудистыми событиями.

В чем слабые стороны и ограничения? Основное ограничение — недостаточный объем выборки, однако, несмотря на это, удалось получить значимые ассоциации между сTnI, полом и возрастом, которые позволяют предположить наличие раннего доклинического поражения миокарда у мужчин уже в молодом возрасте; именно это может служить доказательством полезности этого биомаркера в оценке ССР для российского населения. На наш взгляд, ограничения все же позволяют считать результаты достоверными и востребованными, в т.ч. для целей обоснования проведения полномасштабного исследования по изучению роли сTnI в стратификации риска в российской популяции.

Заключение

Распределение сTnI в выборке российского региона из исследования ЭССЕ-РФ резко сдвинуто влево, медиана составила 1,5 пг/мл. Выявлены более высокие уровни сTnI у молодых мужчин по сравнению со сверстниками. Найдены значимые связи сTnI с ожирением (ИМТ), АГ, повышенными уровнями ХС ЛНП и BNP. В то же время SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сTnI, что требует их реклассификации.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии ХНИЗ, лаборатории “Банк биологического материала” и клинко-диагностической лаборатории НМИЦ ТПМ Минздрава России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Особая благодарность Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при поддержке компании Эбботт (Abbott Diagnostics), США.

Литература/References

- World Heart Organization fact sheets: Cardiovascular disease. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (1 October 2019).
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904. doi:10.1001/jama.290.7.898.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:383-9.
- Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Collinson PO, Saenger AK, Apple FS; on behalf of the IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary, and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids from the IFCC Committee in Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:623-32. doi:10.1515/cclm-2018-1211.
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81. doi:10.1373/clinchem.2012.192716.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: The BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2016;37:2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
- Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. 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.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
- Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Efimova IA, et al. Biobanking as a necessary tool for research in the field of personalized medicine in the scientific medical center. *Pers Med*. 2019;16(6):501-9. doi:10.2217/pme-2019-0049.
- Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9. doi:10.2215/CJN.06870909.
- Arnold BC, Groeneveld RA. Measuring skewness with respect to the mode. *Am Stat*. 1995;49(1):34-8. doi:10.1080/00031305.1995.10476109.
- Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
- Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
- Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther*. 2019;9546931. doi:10.1155/2019/9546931.
- Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.) Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590.
- Shah ASV, Sandoval Y, Noaman A, et al. Patient selection 460 for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: 461 prospective cohort study. *BMJ*. 2017;359:j4788. doi:10.1136/bmj.g7873.
- Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139:2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.

Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё

Рабочая группа: Ливзан М. А.¹ (Сопредседатель), Драпкина О. М.² (Сопредседатель), Николаев Н. А.¹ (Сопредседатель), Скирденко Ю. П.^{1,2}, Шепель Р. Н.², Викторова И. А.¹, Кузнецова М. В.², Мордык А. В.¹, Андреев К. А.¹, Бережной В. Г.³, Вершинина М. В.¹, Горбенко А. В.¹, Друк И. В.¹, Кореннова О. Ю.^{1,4}, Костенко М. Б.^{1,5}, Лисичкина А. В.⁶, Надей Е. В.¹, Овсянников Н. В.¹, Пузырева Л. В.^{1,7}, Толох И. М.⁷, Федорин М. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Омск; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ³БУЗ Омской области «Клинический медико-хирургический центр». Омск; ⁴БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер». Омск; ⁵БУЗ Омской области «Городская поликлиника № 8». Омск; ⁶БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 11». Омск; ⁷БУЗ Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д. М.». Омск, Россия

В статье представлены алгоритмы амбулаторной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) и подозрением на неё.

Ключевые слова: алгоритмы, коронавирусная инфекция, амбулаторная помощь, диспансерное наблюдение, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/05-2021

Получена рецензия 20/05-2021

Принята к публикации 20/05-2021



Для цитирования: Ливзан М. А., Драпкина О. М., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Шепель Р. Н., Викторова И. А., Кузнецова М. В., Мордык А. В., Андреев К. А., Бережной В. Г., Вершинина М. В., Горбенко А. В., Друк И. В., Кореннова О. Ю., Костенко М. Б., Лисичкина А. В., Надей Е. В., Овсянников Н. В., Пузырева Л. В., Толох И. М., Федорин М. М. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2916. doi:10.15829/1728-8800-2021-2916

Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its assumption

Working group: Livzan M. A.¹ (Co-chair), Drapkina O. M.² (Co-chair), Nikolaev N. A.¹ (Co-chair), Skirdenko Y. P.^{1,2}, Shepel R. N.², Viktorova I. A.¹, Kuznetsova M. V.², Mordyk A. V.¹, Andreev K. A.¹, Berezhnoy V. G.³, Vershinina M. V.¹, Gorbenko A. V.¹, Druk I. V.¹, Korennova O. Yu.^{1,4}, Kostenko M. B.^{1,5}, Lisichkina A. V.⁶, Nadey E. V.¹, Ovsyannikov N. V.¹, Puzyreva L. V.^{1,7}, Tolokh I. M.⁷, Fedorin M. M.¹

¹Omsk State Medical University. Omsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Clinical Medical and Surgical Center. Omsk; ⁴Clinical cardiology dispensary. Omsk; ⁵City polyclinic № 8. Omsk; ⁶City Clinical Hospital № 11. Omsk;

⁷D. M. Dalmatov Infectious Clinical Hospital № 1. Omsk, Russia

The paper presents algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its assumption.

Keywords: algorithms, coronavirus infection, outpatient care, follow-up monitoring, COVID-19

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: drapkina@bk.ru

Тел.: + 7 (495) 730-20-26

[Ливзан М. А. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России (Сибирский федеральный округ), ORCID: 0000-0002-6581-7017, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, проректор по медицинской деятельности и региональному здравоохранению, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-3758-4930, Скирденко Ю. П. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, помощник проректора по медицинской деятельности и региональному здравоохранению, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Шепель Р. Н. — зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России (Центральный федеральный округ), ORCID: 0000-0002-8984-9056, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Кузнецова М. В. — к.м.н., зам. директора по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2315-4825, Мордык А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-6196-7256, Андреев К. А. — инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ORCID: 0000-0001-9976-573X, Бережной В. Г. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8159-2471, Вершинина М. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0001-6172-9012, Горбенко А. В. — инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ORCID: 0000-0001-9703-9371, Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор, главный врач, начальник отдела по развитию регионального здравоохранения управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Костенко М. Б. — д.м.н., доцент, главный врач, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-6627-6040, Лисичкина А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0003-0160-4853, Надей Е. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0003-0440-7118, Овсянников Н. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9945-7881, Пузырева Л. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0495-3645, Толох И. М. — главный врач, ORCID: 0000-0001-5637-291X, Федорин М. М. — инспектор управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-0238-4664].

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: drapkina@bk.ru

Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Drapkina O. M.* ORCID: 0000-0002-4453-8430, Nikolaev N. A. ORCID: 0000-0002-3758-4930, Skirdenko Y. P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Kuznetsova M. V. ORCID: 0000-0002-2315-4825, Mordyk A. V. ORCID: 0000-0001-6196-7256, Andreev K. A. ORCID: 0000-0001-9976-573X, Berezhnoy V. G. ORCID: 0000-0001-8159-2471, Vershinina M. V. ORCID: 0000-0001-6172-9012, Gorbenko A. V. ORCID: 0000-0001-9703-9371, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Kostenko M. B. ORCID: 0000-0001-6627-6040, Lisichkina A. V. ORCID: 0000-0003-0160-4853, Nadey E. V. ORCID: 0000-0003-0440-7118, Ovsyannikov N. V. ORCID: 0000-0002-9945-7881, Puzyreva L. V. ORCID: 0000-0003-0495-3645, Tolokh I. M. ORCID: 0000-0001-5637-291X, Fedorin M. M. ORCID: 0000-0002-0238-4664.

Received: 17/05-2021

Revision Received: 20/05-2021

Accepted: 20/05-2021

For citation: Livzan M. A., Drapkina O. M., Nikolaev N. A., Skirdenko Y. P., Shepel R. N., Viktorova I. A., Kuznetsova M. V., Mordyk A. V., Andreev K. A., Berezhnoy V. G., Vershinina M. V., Gorbenko A. V., Druk I. V., Korennova O. Yu., Kostenko M. B., Lisichkina A. V., Nadey E. V., Ovsyannikov N. V., Puzyreva L. V., Tolokh I. M., Fedorin M. M. Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its assumption. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2916. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2916

КТ — компьютерная томография, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОРН — острая респираторная инфекция, РНК — рибонуклеиновая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОГК — органы грудной клетки, COVID-19 — "Coronavirus disease 2019", RASS — The Richmond Agitation-Sedation Scale, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Начавшаяся в декабре 2019г пандемия нового заболевания, вызванного коронавирусом, которому Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020г присвоил официальное название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), а Всемирная организация здравоохранения в этот же день установила официальное название "Coronavirus disease 2019" (COVID-19) [1], изменила жизнь всего человечества. Она поставила перед специалистами в области охраны здоровья и врачами трудные задачи, связанные с быстрой диагностикой и клиническим ведением больных COVID-19 в условиях, когда сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении нового заболевания были крайне ограничены, а часто и вовсе отсутствовали.

В этой чрезвычайной ситуации государственная система здравоохранения России смогла в кратчайшие сроки мобилизоваться и переориентироваться на борьбу с новым заболеванием. Огромную роль в этом сыграли и продолжают играть в настоящее время временные методические рекомендации, направленные на объединение и максимально быстрое распространение лучшего опыта по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Уже 29 января 2020г Министерство здравоохранения Российской Федерации выпустило первую версию Временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)" [2].

В настоящее время накоплен значительный опыт борьбы с COVID-19, сформирована постоянно обновляемая комплексная научно-практическая, методическая и правовая база. Мероприятия по предупреждению завоза и снижению рисков распространения COVID-19 регулируются распо-

ряжениями Правительства Российской Федерации (от 30.01.2020 № 140-п, от 31.01.2020 № 154-п, от 03.02.2020 № 194-п, от 18.02.2020 № 338-п, от 27.02.2020 № 447-п, от 27.02.2020 № 446-п, от 27.02.2020 № 448-п от 16.03.2020 № 635-п, от 06.03.2020 № 550-п, от 12.03.2020 № 597-п, от 14.03.2020 № 622-п, от 16.03.2020 № 730-п, от 27.03.2020 № 763-п, от 01.08.2020 № 1996-п, от 01.08.2020 № 1997-п, от 02.09.2020 № 2236-п, от 12.09.2020 № 2338-п, от 20.09.2020 № 2406-п, от 14.10.2020 № 2649-п) и постановлениями Главного государственного санитарного врача Российской Федерации (от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9, от 03.04.2020 № 10, от 13.04.2020 № 11, от 22.05.2020 № 15, от 07.07.2020 № 18, от 13.07.2020 № 20, от 15.07.2020 № 21, от 27.07.2020 № 22, от 18.09.2020 № 27, от 16.10.2020 № 31, от 13.11.2020 № 34, от 13.11.2020 № 35). Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н "О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19" (в постоянно актуализируемых приказах Минздрава России редакциях). А 7 мая 2021г Минздравом России была опубликована уже 12-я версия временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" [3].

Временные методические рекомендации содержат детализированные и структурированные сведения для всех уровней оказания медицинской помощи больным COVID-19 — амбулаторно-поликлинического, стационарного, реабилитационного и профилактического. Вместе с тем, такой формат рекомендаций несколько ограничивает возмож-

ность их оперативного использования в амбулаторной практике, в первую очередь — в качестве пособия деятельности врача-терапевта участкового.

Понимая это, по инициативе Министерства здравоохранения Омской области и Омского государственного медицинского университета, при активном участии ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, были созданы рабочая группа и комитет экспертов, целью которых стала разработка “Алгоритма амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё”, с его постоянной актуализацией на основе актуальных версий временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” и приказа Минздрава России от 19.03.2020 № 198н “О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19”. Одной из важных задач рабочей группы стало форматирование алгоритмов в максимально лаконичном и компактном виде, удобном для визуального восприятия (Приложение 1).

Основу рабочей группы составили работники — представители профессорско-преподавательского состава клинического профиля, главные внештатные специалисты различных уровней и специалисты-организаторы здравоохранения, а комитета экспертов — руководители амбулаторно-поликлинических и стационарных медицинских организаций (в т.ч. перепрофилированных для оказания помощи больным COVID-19), научные работники, работники структурных подразделений по развитию регионального здравоохранения и представители практического здравоохранения.

В настоящее время подготовлена и актуализирована версия 5 алгоритмов, созданная на основе версии 11 временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” и приказа Минздрава России от 19.03.2020 № 198н “О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19” в редакции Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.12.2020 № 1288н “О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020г № 198н”.

Первая часть алгоритма посвящена диагностике COVID-19. Алгоритм открывает представленная в табличной форме классификация COVID-19 по степени тяжести. Учитывая эмпирически меняющийся подход к использованию методов лучевой визуализации (в первую очередь — компьютерной

томографии, КТ) с целью диагностики, для оптимизации работы врачей первичного звена здравоохранения в эту часть алгоритма включены блок КТ-критериев по объему поражения, показания к КТ, а внимание врачей акцентировано на том, что данные лучевого исследования не заменяют результаты исследования на рибонуклеиновую кислоту (РНК) SARS-CoV-2. Отсутствие изменений при КТ не исключает наличия COVID-19 и возможности развития пневмонии после проведения исследования. При отсутствии симптомов и легком течении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) применение рентгенографии, КТ и ультразвуковых исследований (УЗИ) не рекомендуется, за исключением случаев, когда у пациента есть факторы риска. Дополнительно указано, что МРТ и УЗИ не являются стандартными процедурами и не заменяют КТ. Не рекомендовано применение методов лучевой диагностики при отсутствии симптомов острой респираторной инфекции (ОРИ) у пациентов с положительными результатами на РНК SARS-CoV-2 и при наличии данных, указывающих на возможность инфицирования.

В эту часть алгоритма включена схема диагностического скрининга случаев, подозрительных на COVID-19, вероятных (клинически подтвержденных) и подтвержденных. В алгоритме внимание врачей привлечено к тому, что лабораторное исследование на наличие РНК SARS-CoV-2 необходимо проводить всем лицам с признаками ОРИ. При отрицательном результате, полученном при определении антигена SARS-CoV-2 методами иммунохроматографии или другими иммунохимическими методами, рекомендовано определение РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот. В обязательном порядке такое обследование необходимо выполнить лицам: прибывшим на территорию Российской Федерации с наличием симптомов ОРИ или при их появлении в течение периода медицинского наблюдения; контактировавшим с больным COVID-19, при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, в ходе медицинского наблюдения и при отсутствии клинических проявлений — на 8-10 календарный день медицинского наблюдения со дня контакта с больным COVID-19; с диагнозом “внебольничная пневмония”; в возрасте >65 лет, обратившихся за медицинской помощью с респираторными симптомами.

В алгоритм включена разработанная для 10-й версии временных методических рекомендаций таблица интерпретации результатов исследования амплификации нуклеиновых кислот и иммунохимическими методами, которая, будучи простой и наглядной, представляет большую ценность для практического применения.

Отдельными блоками алгоритма выделены для практических врачей амбулаторного звена основ-

ные характеристики клинических особенностей, клинических вариантов и проявления COVID-19. Учитывая особенности течения заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста и частое развитие в этой возрастной группе атипичной картины заболевания без лихорадки и кашля вследствие сниженной реактивности, с невыраженными симптомами, не соответствующими тяжести заболевания и серьезности прогноза, но при этом часто сопровождающимися делирием и бредом, в алгоритм включена краткая шкала оценки спутанности сознания (для выявления признаков делирия у пациентов пожилого и старческого возраста), включающая оценку изменения уровня сознания по Ричмондской шкале ажитации (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS).

Во второй части алгоритма приведены варианты действий медицинских работников на амбулаторном этапе, в т.ч. на дому, у пациентов с ОРИ, в частности — при зафиксированном случае контакта с больным COVID-19, при ОРИ легкого течения у пациентов не из групп риска и входящих в группу риска, а также при ОРИ среднетяжелого и тяжелого течения.

Рассмотрены подходы к возможности лечения пациентов на дому. Указано, что оно у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 может оказываться в случае отсутствия клинических проявлений заболевания, при легком течении заболевания, а также при среднетяжелом течении заболевания у взрослых при наличии для этого подходящих условий (возможность обеспечения самоизоляции больного, отсутствие совместно проживающих с больным лиц >65 лет и т.д.). Обращено внимание врачей на то, что пациент должен быть проинформирован медицинским работником о необходимости вызова врача или бригады скорой медицинской помощи при ухудшении самочувствия, а также о возможных способах обращения за медицинской помощью. Лица, проживающие с пациентом в одном помещении, должны быть проинформированы о рисках заболевания COVID-19 и необходимости временного проживания в другом месте.

Пациент и лица, проживающие с ним, также должны быть проинформированы об ответственности, вплоть до уголовной, за нарушение санитарно-эпидемиологических правил, повлекшее по неосторожности массовое заболевание. При этом пациент и лица, проживающие с ним, должны быть обеспечены информационными материалами по вопросам ухода за пациентами, больными COVID-19, и общими рекомендациями по защите от инфекций, передающихся воздушно-капельным и контактным путем. В случае принятия решения о дальнейшем оказании медицинской помощи пациенту в амбулаторных условиях, обязательно должно быть оформлено информированное добро-

вольное согласие на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях и соблюдение режима изоляции при лечении COVID-19.

В этом же разделе алгоритма приведены критерии амбулаторного мониторинга. Особое внимание врачей акцентировано на эпизодах повторного повышения температуры тела после её нормализации в течение ≥ 1 сут., к показателям частоты дыхания (с учетом того, что в случае увеличения частоты дыхательных движений необходимо ориентироваться не только на стандартные нормальные значения показателя, но и на прирост показателя в сравнении с исходным), и выделены показания к госпитализации пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении.

Третий раздел алгоритма посвящен действиям по медикаментозной профилактике на амбулаторном этапе в зависимости от клинической ситуации и схемам лекарственной терапии больных COVID-19 на амбулаторном этапе при легком и среднетяжелом течении. Важно отметить, что в алгоритме нашли свое отражение принципиальные изменения лекарственной терапии, появившиеся в 11-й версии временных методических рекомендаций, наиболее важными из которых является окончательное исключение из рекомендуемых схем препаратов гидроксихлорохина.

Это позволило существенно оптимизировать и упростить ряд аспектов амбулаторной курации пациентов, поскольку отпала необходимость в предикции и мониторинге кардиотоксических эффектов хлорохинов. Напомним, что при терапии гидроксихлорохином всем пациентам требовалось дополнительно выполнять электрокардиографию (ЭКГ) перед началом лечения, с контролем 1 раз в 5 дней с оценкой величины QT ЭКГ (QTc). Для контроля кардиотоксичности было необходимо выполнить ЭКГ на 3-й день терапии через 2-3 ч после приема дозы препарата. Все амбулаторные пациенты должны были тщательно следить за симптомами, обращая внимание на факторы риска (ФР) аритмии (обмороки, обездвиживание, прием новых лекарств и ухудшение состояния здоровья). При выявлении ФР аритмии показана внеочередная ЭКГ. При амбулаторном применении гидроксихлорохина в условиях карантина и ограниченности ресурсов (отсутствие возможности контроля ЭКГ и электролитов в плазме) также было необходимо оценивать риск лекарственно-ассоциированного удлинения интервала QT по шкале Тисдейла и выявлять дополнительные ФР удлинения интервала QT по модифицированному чек-листу.

В этом же разделе алгоритма внимание врачей обращено на три проблемных вопроса при организации амбулаторной помощи больным COVID-19. Это особенности применения средств антибактериальной терапии, кортикостероидов и препаратов для симптоматического лечения.

Заключительный раздел алгоритма описывает особенности диспансерного наблюдения больных с COVID-19. В частности указывается, что пациентам, выписанным после длительной искусственной вентиляции легких и/или с признаками значительных функциональных/органических нарушений, через 4 нед. после выписки необходимо дистанционное консультирование (оценка общего состояния, выявление депрессии, симптомов, подозрительных на тромбоэмболию, других синдромов и заболеваний), а через 8 нед. после выписки — обязательное посещение врача, с исследованиями по показаниям. При отсутствии жалоб и патологических изменений у таких пациентов дальнейшее диспансерное наблюдение должно осуществляться в соответствии с приказом Минздрава России от 29.03.2019г №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». При выявлении на КТ легких признаков легочного фиброза, интерстициальных болезни легких, васкулита — направление к пульмонологу; при отсутствии таких изменений, но наличии жалоб или изменений в результатах других исследований — дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями. За пациентами с перенесенной пневмонией легкой или средней тяжести, которые не нуждались в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в т.ч. проходившим лечение амбулаторно, сразу устанавливается наблюдение в соответствии с приказом Минздрава России от 29.03.2019г № 173н, с определением сатурации и проведением рентгенографии органов грудной клетки (ОГК).

Литература/References

1. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. (In Russ.) Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. Avdeev SN, Adamyan LV, Baranov AA, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-NCOV). Temporary guidelines. Electronic resource. The Ministry of Health of the Russian and The Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Moscow, 2020. Volume Version 1. (In Russ.) Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение

Акцентировано внимание врачей на то, что при диспансерном наблюдении перенесших COVID-19 больных необходимо проводить оценку психосоциальных ФР, включая выявление симптомов тревоги и депрессии, с коррекцией выявленных отклонений, при необходимости — с привлечением психолога, психиатра, социальных работников, а также информировать всех пациентов о том, что при прогрессировании или появлении новых респираторных симптомов до даты планового осмотра им следует сразу обратиться за медицинской помощью.

Мониторинг применения “пилотных” версий алгоритма в клинической практике, проводимый комитетом экспертов и рабочей группой на пилотной площадке — в амбулаторно-поликлиническом звене медицинских организаций системы здравоохранения Омской области, показал его хорошую применимость и удобство в амбулаторно-поликлинической службе, что позволило, начиная с версии 3, все последующие актуализированные пересмотры использовать в работе терапевтической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы выражают надежду, что дальнейшее применение алгоритма будет полезным в деятельности работников амбулаторно-поликлинических учреждений Российской Федерации.

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

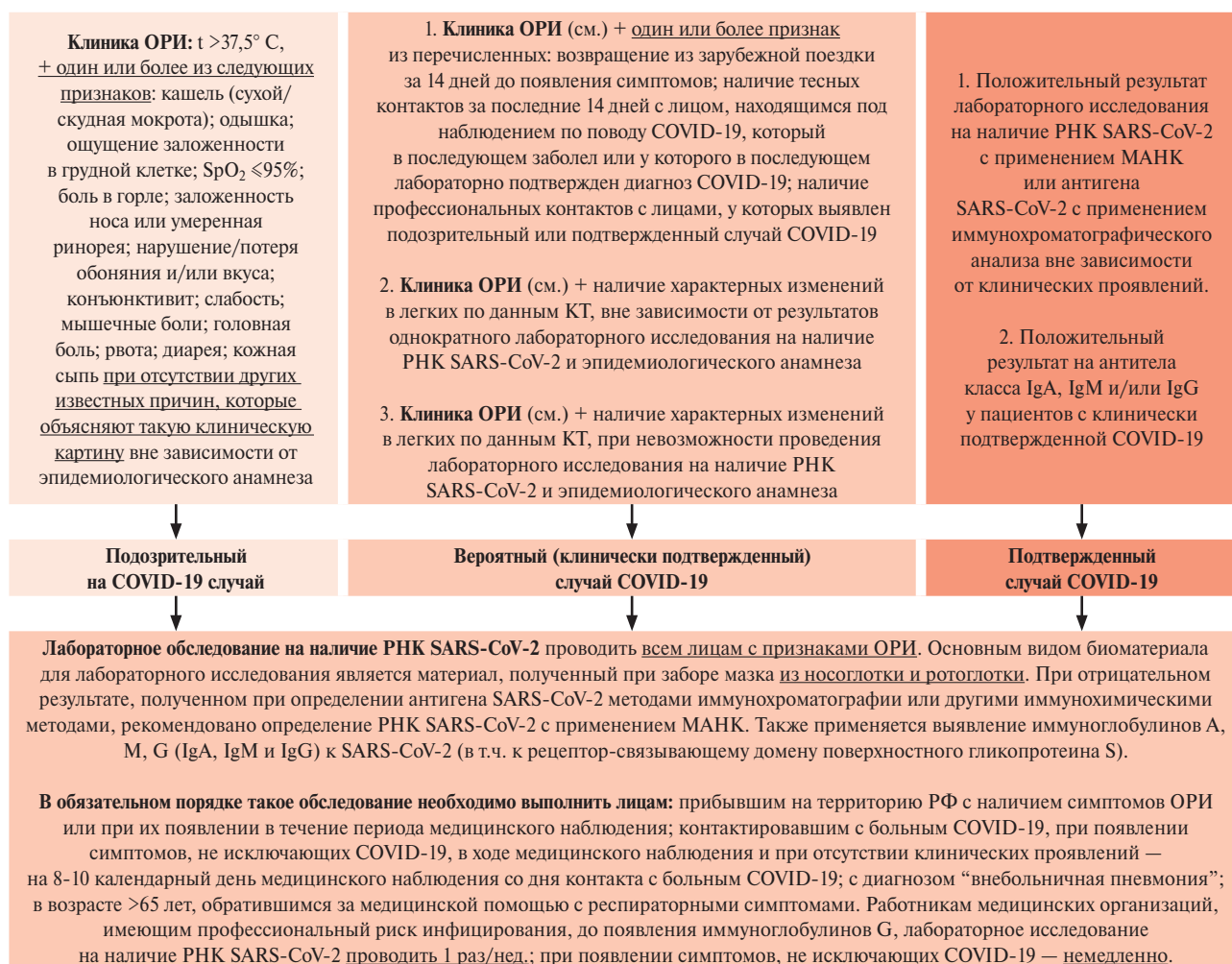
- новой коронавирусной инфекции (2019-NCOV). Временные методические рекомендации. Электронный ресурс. Министерство здравоохранения РФ и Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2020. Том Версия 1 (29.01.2020). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73380395>.
3. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Moscow, 2021. Volume Version 11 (7.05.2021). (In Russ.) Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Москва, 2021. Том Версия 11 (7.05.2021). <https://base.garant.ru/400738625>.

Приложение 1

АЛГОРИТМ АМБУЛАТОРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ВЗРОСЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) И ПОДОЗРЕНИЕМ НА НЕЁ Версия 5.0 (08.05.2021)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ COVID-19			
ЛЕГКАЯ	СРЕДНЯЯ	ТЯЖЕЛАЯ	КРАЙНЕ ТЯЖЕЛАЯ
t <38° С, кашель, слабость, боли в горле <i>при отсутствии критериев более тяжелого течения</i>	t >38° С, ЧДД >22/мин, одышка при физической нагрузке, изменения при КТ 1-2, SpO ₂ <95%, СРБ сывороточной крови >10 мг/л	ЧДД >30/мин, SpO ₂ ≤93%, PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 мм рт.ст., снижение уровня сознания, ажитация, САД <90 мм рт.ст. или ДАД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч, изменения при КТ 3-4, лактат артериальной крови >2 ммоль/л, qSOFA >2 баллов	стойкая t >38° С, ОДН с необходимостью респираторной поддержки, септический шок , полиорганная недостаточность, изменения при КТ 4 или ОРДС
КТ-1 (минимальный) <25% объема легочной ткани, КТ-2 (средний) — 25-50%, КТ-3 (значительный) — 50-75%, КТ-4 (субтотальный) ≥75%. Показания к КТ: <u>первичная оценка состояния ОГК у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания;</u> <u>дифференциальная диагностика</u> выявленных изменений; <u>медицинская сортировка и оценка динамики</u> процесса при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания.			
ВАЖНО! Данные лучевого исследования не заменяют результаты исследования на РНК SARS-CoV-2. Отсутствие изменений при КТ не исключают наличие COVID-19 и возможность развития пневмонии после проведения исследования. <u>При отсутствии симптомов и легком течении ОРВИ применение рентгенографии, компьютерной томографии и УЗИ не рекомендуется, за исключением случаев, когда у пациента есть факторы риска.</u> МРТ и УЗИ не являются стандартными процедурами и не заменяют КТ. <u>Не рекомендовано применение методов лучевой диагностики при отсутствии симптомов ОРВИ у пациентов с положительными результатами на РНК SARS-CoV-2 и при наличии данных, указывающих на возможность инфицирования.</u>			

Диагностический скрининг на амбулаторном этапе



Интерпретация результатов исследования МАНК и иммунохимическими методами

Результаты исследования SARS-CoV-2				Интерпретация*
РНК	Антиген	IgM/IgA	IgG	* результаты исследований суммарных антител интерпретируют в соответствии с включенным в определение видом антител
—	—	—	—	Отсутствие текущей и ранее перенесенной COVID-19
+	+	—	—	Острая фаза инфекции. Серонегативный период. Результат может предшествовать появлению симптомов COVID-19
+	+	+	—	Острая фаза инфекции, Начало развития иммунного ответа
+	+	+	+	Острая фаза инфекции, выраженный иммунный ответ на COVID-19
—	—	+	+	Поздняя фаза заболевания или выздоровление, выраженный иммунный ответ
—	—	—	+	Наличие COVID-19 в прошлом или период выздоровления. Сформирован иммунитет к SARS-CoV-2

Клинические особенности COVID-19

Инкубационный период составляет от 2 до 14 сут. (в среднем 5-7 сут.). Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ: повышение t тела ($>90\%$); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (30%); утомляемость (40%); ощущение заложенности в грудной клетке ($>20\%$). *Также могут отмечаться:* боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заболевания. Также среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головная боль (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в начале болезни могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Клинические варианты и проявления COVID-19

ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей); Пневмония без дыхательной недостаточности; ОРДС (пневмония с ОДН); Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок; ДВС-синдром, тромбозы и тромбозмболии. Гипоксемия ($SpO_2 < 88\%$) развивается у $>30\%$ пациентов.

Особенности клинических проявлений у пациентов пожилого и старческого возраста

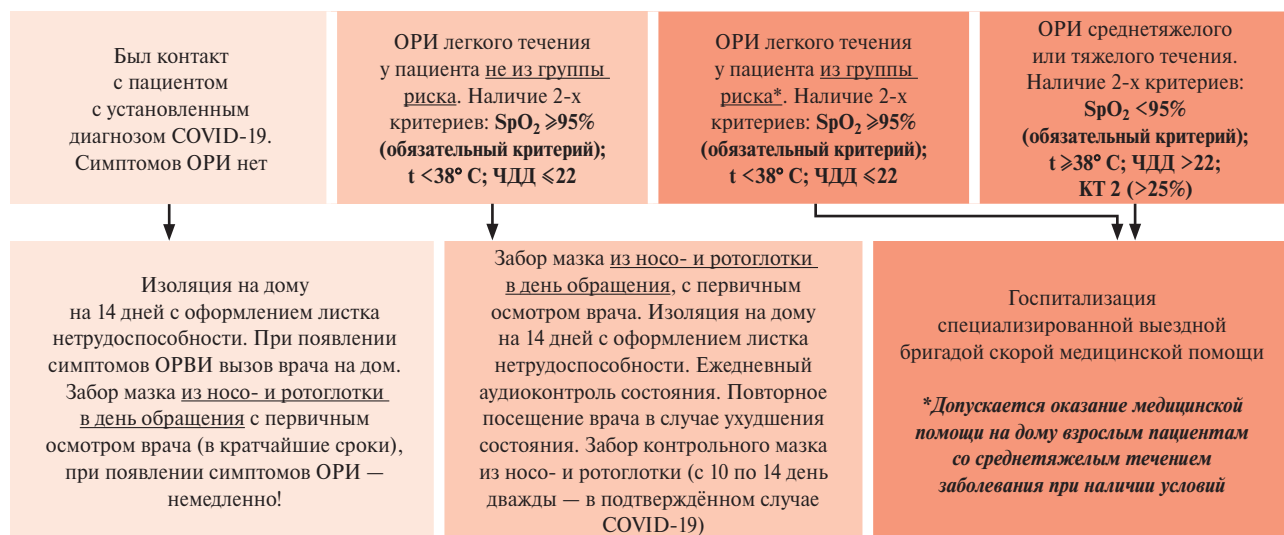
У пациентов старческого возраста может наблюдаться атипичная картина заболевания без лихорадки и кашля вследствие сниженной реактивности. Симптомы COVID-19 могут быть невыраженными и не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза. Атипичные симптомы COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста включают делирий и бред.

Краткая шкала оценки спутанности сознания

(для выявления признаков делирия у пациентов пожилого и старческого возраста)

ЭТАП 1. Оценка остроты и волнообразности изменений психического статуса	
Оценка: Имеются ли изменения психического статуса относительно исходного уровня? ИЛИ Отмечались ли волнообразные изменения психического статуса в течение последних 24 часов?	Если ответы на оба вопроса “НЕТ” → ДЕЛИРИЯ НЕТ; на 1 вопрос “ДА” → этап 2
ЭТАП 2. Оценка нарушения внимания	
Оценка: “Сжимайте мою руку каждый раз, когда я скажу букву А” “Прочитайте следующую последовательность букв: Л А М П А А Л А Д Д И Н А” ОШИБКИ: не сжимает на букву А и сжимает на другие буквы	0-2 ошибки → ДЕЛИРИЯ НЕТ; ≥ 2 ошибок → этап 3
ЭТАП 3. Оценка изменения уровня сознания (уровень сознания на текущий момент)	
Оценка по Ричмондской шкале агитации (The Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS): +4 ВОИНСТВЕННЫЙ: воинственен, агрессивен, опасен для окружающих (срочно сообщить врачу об этих явлениях); +3 ОЧЕНЬ ВОЗБУЖДЕН: агрессивен, пытается вырвать трубки, капельницу или катетер (сообщить врачу); +2 ВОЗБУЖДЕН: частые бесцельные движения, сопротивление процедурам; +1 НЕСПОКОЕН: тревожен, неагрессивные движения; 0 СПОКОЕН И ВНИМАТЕЛЕН; -1 СОНЛИВ: невнимателен, сонлив, но реагирует всегда на голос; -2 ЛЕГКАЯ СЕДАЦИЯ: просыпается на короткое время на голос; -3 СРЕДНЯЯ СЕДАЦИЯ: движение или открытие	RASS* не 0 → ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ; RASS* = 0 → этап 4
ЭТАП 4. Оценка дезорганизованности сознания	
Оценка: 1. Камень будет держаться на воде? 2. Рыба живет в море? 3. Один килограмм весит больше двух? 4. Молотком можно забить гвоздь? Команда: “Покажите столько пальцев” (покажите 2 пальца) “Теперь сделайте то же другой рукой” (не демонстрируйте) ИЛИ “Добавьте еще один палец” (если пациент не может двигать обеими руками)	≥ 2 ошибок → ДЕЛИРИЙ ЕСТЬ; 0-1 ошибка → ДЕЛИРИЯ НЕТ
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ДЕЛИРИЙ/ДЕЛИРИЯ НЕТ	

Варианты действий медицинских работников на амбулаторном этапе
(в том числе на дому), у пациентов с ОРИ



ЛЕЧЕНИЕ НА ДОМУ: Медицинская помощь пациенту с положительным результатом теста на COVID-19 может оказываться на дому в случае отсутствия клинических проявлений заболеваний, при легком течении заболевания ($t < 38,0^\circ C$, ЧДД ≤ 22 в мин, $SpO_2 \geq 93\%$), а также при среднетяжелом течении заболевания у взрослых при наличии условий (возможность обеспечения самоизоляции больного, отсутствие совместно проживающих с больным лиц > 65 лет и т.д.). Пациент должен быть проинформирован медицинским работником о необходимости вызова врача или бригады скорой медицинской помощи при ухудшении самочувствия (t тела $> 38,5^\circ C$ в течение 3 дней и более, появление затрудненного дыхания, одышки, $SpO_2 < 93\%$), а также о возможных способах обращения за медицинской помощью. Лица, проживающие с пациентом в одном помещении, должны быть проинформированы о рисках заболевания COVID-19 и необходимости временного проживания в другом месте. Пациент и лица, проживающие с ним, должны быть проинформированы о том, что нарушение санитарно-эпидемиологических правил, повлекшее по неосторожности массовое заболевание, может повлечь привлечение их к уголовной ответственности, предусмотренной статьей 236 Уголовного кодекса РФ (Собрание законодательства РФ, 1996, № 25, ст. 2954; 2011, № 50, ст. 7362). Пациент и лица, проживающие с ним, должны быть обеспечены информационными материалами по вопросам ухода за пациентами, больными COVID-19, и общими рекомендациями по защите от инфекций, передающихся воздушно-капельным и контактным путем. В случае принятия решения о дальнейшем оказании медицинской помощи пациенту в амбулаторных условиях (на дому) оформляется согласие на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях (на дому) и соблюдение режима изоляции при лечении COVID-19.

АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ. Мониторинг температуры тела (ежедневно минимум 2 раза в день в утренние и вечерние часы); особого внимания требуют эпизоды повторного повышения t тела после нормализации в течение 1 и более суток.

Мониторинг ЧДД оценивается ежедневно, в случае увеличения ЧДД необходимо ориентироваться не только на стандартные нормальные значения показателя, но и на прирост показателя в сравнении с исходным ЧДД. При развитии или нарастании признаков дыхательной недостаточности необходимо тщательно контролировать SpO_2 . При ЧДД ≥ 22 в мин при лечении на дому необходимо решать вопрос о госпитализации пациента в стационар.

Пациент с положительным результатом теста на COVID-19 подлежит госпитализации: при средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести заболевания (критерии тяжести — в таблице “Степень тяжести COVID-19”); при сохранении в период амбулаторного лечения $t \geq 38,0^\circ C$ на протяжении ≥ 3 дней; вне зависимости от высоты температуры, при наличии ЧДД ≥ 22 в мин и/или $SpO_2 < 93\%$; при легком течении заболевания, в случае если возраст пациента > 65 лет или имеются симптомы ОРВИ в сочетании с ХСН, СД, заболеваниями дыхательной системы — бронхиальная астма, ХОБЛ (данной категории пациентов медицинская помощь может оказываться амбулаторно при наличии условий); при совместном проживании с лицами, относящимися к “группе риска” (лица > 65 лет; лица с наличием хронических заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, системными заболеваниями соединительной ткани, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, иммунодефицитами, болезнями двигательного нейрона, циррозом печени, хроническим и воспалительными заболеваниями кишечника) и невозможности их отселения независимо от тяжести течения заболевания у пациента; при легком течении заболевания у детей при наличии у них симптомов ОРВИ в сочетании с хроническими заболеваниями: сердечной недостаточностью, СД, бронхиальной астмой, врожденными пороками сердца и легких, находящихся на иммуносупрессивной терапии и других; совместное проживание с лицами из “группы риска”.

Подлежат госпитализации вне зависимости от степени тяжести: пациенты, относящиеся к группе риска (65+, при наличии: АГ; ХСН; онкологических заболеваний; гиперкоагуляции; ДВС-синдрома; ОКС; СД; болезни двигательного нейрона; цирроза печени; длительном приеме ГК и биологической терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника; ревматоидного артрита; пациенты, получающие гемодиализ или перитонеальный диализ; пациенты с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. с ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии; получающие химиотерапию); пациенты, проживающие в общежитии, многоквартирной квартире, с лицами > 65 лет, с лицами, страдающими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Медикаментозная профилактика на амбулаторном этапе в зависимости от клинической ситуации

Здоровые лица и лица из группы риска (>60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медработников
СХЕМА 1: ИФН-α (интраназальные формы) в соответствии с инструкцией по применению (спрей, капли, раствор, лиофилизат, гель, мазь), ИЛИ	
СХЕМА 2: Умифеновир по 200 мг 2 раза/нед. в течение 3 нед.	СХЕМА 2: Умифеновир по 200 мг 1 раз/сут. в течение 10-14 дней
При необходимости профилактические курсы повторяют; беременным назначают только рекомбинантный ИФН-α2b	

Лекарственная терапия больных COVID-19 на амбулаторном этапе при легком течении

СХЕМА 1 (ПРИОРИТЕТНАЯ):

- 1). **Фавипиравир:** с массой <75 кг — по 1600 мг 2 раза/сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут. со 2-го по 10-й дни; с массой ≥75 кг — по 1800 мг 2 раза/сут. в 1-й день и далее по 800 мг 2 раза/сут. со 2-го по 10-й дни
- 2). **ИФН-α, интраназальные формы:** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат, гель, мазь)
- 3). **Парацетамол:** 1-2 таб. (0,5-1,0 г) 2-3 раза/сут., не >4 г/сут. (при t тела >38° С)

СХЕМА 2:

- 1). **Умифеновир:** по 200 мг 4 раза/сут. в течение 5-7 дней
- 2). **ИФН-α, интраназальные формы:** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат, гель, мазь)
- 3). **Парацетамол:** 1-2 таб. (0,5-1,0 г) 2-3 раза/сут., не >4 г/сут. (при t тела >38° С)

Лекарственная терапия больных COVID-19 на амбулаторном этапе при среднетяжелом течении

СХЕМА 1:

- 1). **Фавипиравир:** с массой <75 кг — по 1600 мг 2 раза/сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза/сут. со 2-го по 10-й дни; с массой ≥75 кг — по 1800 мг 2 раза/сут. в 1-й день и далее по 800 мг 2 раза/сут. со 2-го по 10-й дни
- 2). **ИФН-α, интраназальные формы:** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат, гель, мазь)
- 3). **Парацетамол:** 1-2 таб. (0,5-1,0 г) 2-3 раза/сут., не >4 г/сут. (при t тела >38° С)
- 4). **Ривароксабан¹:** 10 мг 1 раз/сут. или **Апиксабан¹:** 2,5 мг 2 раза/сут. или **Дабигатрана этексилат^{1,2}:** 110 мг 2 раза/сут. (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин — 75 мг 2 раза/сут.) — вплоть до 30 дней

¹ — при наличии факторов риска тромбообразования (сильно ограниченная подвижность, наличие ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активное злокачественное новообразование, крупная операция или травма в предшествующий месяц; носительство тромбофилий — дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА; возраст >70 лет;

² — эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

Особенности лекарственной терапии взрослых пациентов на амбулаторном этапе

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ длительностью 3-7 дней назначается только при наличии убедительных признаков ВП: лейкоцитоз >12х10⁹/л (при отсутствии предшествующего применения ГК), палочкоядерный сдвиг ≥10%, гнойная мокрота, повышение прокальцитонина ≥0,5 нг/мл). Нетяжелая ВП без сопутствующих заболеваний у пациентов, не принимавших за последние 3 мес. антибиотики ≥2 дней и без других факторов риска: **амоксциллин внутрь** (препарат выбора) или **макролиды внутрь** (альтернатива). Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес. антибиотики ≥2 дней и/или имеющих другие факторы риска: **амоксциллин/клавулановая кислота** (или другие ИЗП) **внутри** (препараты выбора) или **РХ** (левофлоксацин, моксифлоксацин) **внутри** или **цефдиторен внутри** (альтернатива).

КОРТИКОСТЕРОИДЫ (метилпреднизолон, дексаметазон) показаны только при цитокиновом шторме! Не рекомендуется их использовать для лечения больных с легкой и умеренной степенью тяжести течения COVID-19, в т.ч. в амбулаторных условиях. Ранние предикторы развития цитокинового шторма: повышение сывороточной концентрации СРБ >46 мг/л, ферритина >250 нг/мл; лимфопения (<10%) и/или повышение активности АЛТ >60 Ед/л, и/или АСТ >87 Ед/л, и/или ЛДГ >416 Ед/л крови, и/или уровня D-димера крови (в 4 раза и более по сравнению с референсным значением) или его быстрое нарастание, и/или уровня тропонина I >1,09 нг/мл. Лабораторные признаки цитокинового шторма: лейкопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов, Т- и В-лимфоцитов крови, повышение сывороточного уровня интерлейкина-6 (>40 пг/мл), повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, нормальный уровень антитромбина III.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ включает: купирование лихорадки (жаропонижающие препараты, например, парацетамол); комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты); комплексную терапию бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие средства). Жаропонижающие назначают при t >38,0-38,5° С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах. Наиболее безопасным препаратом является парацетамол. Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонических, а при заложенности — гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

Особенности диспансерного наблюдения у больных с COVID-19

Пациентам, выписанным после длительной ИВЛ, и/или с признаками значительных функциональных/органических нарушений:
через 4 нед. после выписки: дистанционное консультирование (оценка общего состояния, выявление депрессии, симптомов подозрительных на тромбоэмболию, других синдромов и заболеваний); **через 8 нед. после выписки:** посещение врача, с исследованиями (по показаниям): рентгенография ОГК; спирография; сатурация в покое и при нагрузке (возможен тест 6-минутной ходьбы с определением сатурации до и после теста); ЭхоКГ (по показаниям — другие исследования). При отсутствии жалоб и патологических изменений — диспансерное наблюдение в соответствии с приказом Минздрава России от 29.03.2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”. При выявлении на КТ легких признаков легочного фиброза, интерстициальных заболеваний легких, васкулита — направление к пульмонологу; при отсутствии таких изменений, но наличии жалоб или изменений в результатах других исследований — дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями.

Пациентам с перенесенной пневмонией легкой или средней тяжести, которые не нуждались в лечении в ОРИТ (в т.ч. лечившимся амбулаторно): наблюдение в соответствии с приказом Минздрава России от 29.03.2019г № 173н, с определением сатурации и проведением рентгенографии ОГК. Если в процессе стационарного лечения выявлено подозрение на злокачественное новообразование в легких — повторная рентгенография ОГК через 6 нед. после выписки (при необходимости — КТ легких и консультация онколога).

Пациентам с сохраняющимися после выписки из стационара изменениями на рентгенограмме или КТ легких:
 рентгенография ОГК или КТ через 8 нед. после последней рентгенографии ОГК или КТ легких. При выявлении патологических изменений: спирография; сатурация в покое и при нагрузке (в т.ч. тест с 6-минутной ходьбой); ЭхоКГ. При подозрении на ТЭЛА — сразу выполнить КТ-ангиографию легочных артерий. При подозрении на легочный фиброз, интерстициальные болезни легких — выполнить КТ высокого разрешения (и диффузионный тест). При выявлении на КТ легких признаков интерстициальных заболеваний легких, легочных васкулитов, легочной гипертензии — направить к специалисту (пульмонологу, кардиологу). При отсутствии таких изменений, но наличии жалоб (или изменений в результатах других исследований) — дифференциальный диагноз с другими заболеваниями. При диспансерном наблюдении проводить оценку психосоциальных факторов риска (включая выявление симптомов тревоги и депрессии с помощью валидированных опросников), с коррекцией выявленных отклонений (при необходимости — с привлечением психолога, психиатра, социальных работников). **Информировать всех пациентов, что при прогрессировании или появлении новых респираторных симптомов до даты планового осмотра, им следует сразу обратиться за медицинской помощью.**

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВП — внебольничная пневмония, ГК — глюкокортикоиды, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЗП — ингибитор защищенные пенициллины, ИФН-α — интерферон-α, КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МАНК — методы амплификации нуклеиновых кислот, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОРИ — острая респираторная инфекция, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РНК — рибонуклеиновая кислота, РФ — Российская Федерация, РХ — респираторные хинолоны, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СД — сахарный диабет, ТВГ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковые исследования, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — “Coronavirus disease 2019”, FiO₂ (Fraction of Inspired Oxygen) — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, Ig — иммуноглобулин, PaO₂ — парциальное давление кислорода, qSOFA — шкала для определения риска развития неотложных и критических состояний, органно-системной дисфункции, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом.

White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence permanent atrial fibrillation

Krupenin P. M.¹, Perepelov V. A.¹, Perepelova E. M.¹, Bordovsky S. P.¹, Sidorov E. V.²,
Preobrazhenskaya I. S.¹, Voskresenskaya O. N.¹, Sokolova A. A.¹, Napalkov D. A.¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²University of Oklahoma Medical Science Center, Oklahoma City, Oklahoma, United States

Aim. To test a hypothesis of hypoperfusion-induced white matter changes in patients with atrial fibrillation (AFib) and to present statistics to compute sample size for the upcoming studies.

Material and methods. We included 30 inpatients with AFib and investigated them with magnetic resonance imaging (MRI) with standard sequences and diffusion tensor imaging (DTI). DTI data were analyzed with conventional ROI analysis in the Olea Sphere software and with watershed areas (WSA) mask in the FSL toolbox after nonlinear transformation of images to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Wilcoxon test was used to compare diffusion characteristics across subgroups.

Results. Median age of participants was 73 years (69-78), 18 (60%) patients had moderate signs of small vessel disease with Fazekas score of one. Twenty-one patients had paroxysmal AFib. Analysis of WSA revealed decreased white matter integrity in the parieto-occipital cortical WSA with a pattern of significantly increased mean diffusivity ($p=0,039$), and marginally significant decrease in fractional anisotropy ($p=0,056$). Rank-based effect size across areas under comparison was either small (0,2) or negligible, and with statistical power in the range of 0,05-1.

Conclusion. Atrial fibrillation could have pathophysiologically feasible mechanism to affect white matter integrity in the watershed areas.

Keywords: atrial fibrillation, watershed areas, small vessel disease, diffusion tensor imaging, white matter integrity.

Relationships and Activities. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 19-015-00383. The sponsor

provided financial support for the conduct of the research and did not participate in preparation of the article, study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report, and in the decision to submit the article for publication.

Krupenin P. M.* ORCID: 0000-0001-5203-4497, Perepelov V. A. ORCID: 0000-0002-4741-1988, Perepelova E. M. ORCID: 0000-0002-1951-930X, Bordovsky S. P. ORCID: 0000-0002-6928-2355, Sidorov E. V. ORCID: 0000-0003-0307-5828, Preobrazhenskaya I. S. ORCID: 0000-0002-9097-898X, Voskresenskaya O. N. ORCID: 0000-0002-7330-633X, Sokolova A. A. ORCID: 0000-0001-5938-8917, Napalkov D. A. ORCID: 0000-0001-6241-2711.

*Corresponding author:
krupenin_p_m@student.sechenov.ru

Received: 17/05-2021

Revision Received: 28/05-2021

Accepted: 15/06-2021



For citation: Krupenin P. M., Perepelov V. A., Perepelova E. M., Bordovsky S. P., Sidorov E. V., Preobrazhenskaya I. S., Voskresenskaya O. N., Sokolova A. A., Napalkov D. A. White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence permanent atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2915. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2915

Связь церебральной гипоперфузии и нарушений целостности белого вещества в зонах водоразделов у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

Крупенин П. М.¹, Перепелов В. А.¹, Перепелова Е. М.¹, Бордовский С. П.¹, Сидоров Е. В.², Преображенская И. С.¹, Воскресенская О. Н.¹,
Соколова А. А.³, Напалков Д. А.³

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ²Центр медицинских наук Университета Оклахомы, Оклахома-Сити. Оклахома, США

Цель. Проверить гипотезу об изменениях белого вещества, вызванных церебральной гипоперфузией, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и представить статистические вычисления для расчета размера выборки в будущих исследованиях.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с ФП, находящиеся на госпитализации, которым были про-

ведены магнитно-резонансная томография (МРТ) со стандартными последовательностями и диффузионно-тензорная (ДТ) МРТ. Данные ДТ МРТ были проанализированы с помощью стандартного анализа области интереса (region of interest (ROI) analysis) в программном обеспечении Olea Sphere и с помощью наложения маски водоразделов в наборе инструментов FSL после нелинейного пре-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: krupenin_p_m@student.sechenov.ru

[Krupenin P. M.* — MD, ORCID: 0000-0001-5203-4497, Perepelov V. A. — MD, ORCID: 0000-0002-4741-1988, Perepelova E. M. — MD, PhD, ORCID: 0000-0002-1951-930X, Bordovsky S. P. — MD, ORCID: 0000-0002-6928-2355, Sidorov E. V. — MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0003-0307-5828, Preobrazhenskaya I. S. — MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0002-9097-898X, Voskresenskaya O. N. — MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0002-7330-633X, Sokolova A. A. — MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0001-5938-8917, Napalkov D. A. — MD, PhD, Professor, ORCID: 0000-0001-6241-2711].

образования изображений в пространство Монреальского неврологического института (MNI space). Для сравнения характеристик диффузии в подгруппах использовался критерий Уилкоксона.

Результаты. Средний возраст участников составлял 73 года (69–78), у 18 (60%) пациентов имелись умеренно выраженные признаки церебральной микроангиопатии (степень 1 по визуальной шкале Fazekas). У 21 пациента была установлена пароксизмальная форма ФП. Анализ данных показал снижение целостности белого вещества в теменно-затылочных зонах водоразделов со статистически значимым увеличением средней диффузии ($p=0,039$) и незначимым снижением фракционной анизотропии ($p=0,056$). Ранговая величина эффекта в сравниваемых областях была либо небольшой (0,2), либо незначимой, а статистическая мощность находилась в диапазоне 0,05–1.

Заключение. Фибрилляция предсердий может иметь патофизиологически обоснованный механизм, влияющий на целостность белого вещества в зонах водоразделов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, водоразделы, церебральная микроангиопатия, диффузионно-тензорная визуализация, целостность белого вещества.

Отношения и деятельность. Настоящее исследование было выполнено в рамках исследовательского проекта РФФИ № 19-015-00383. Спонсор оказал финансовую поддержку для проведения исследования и не участвовал в подготовке статьи, дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, написании отчета и в решении о публикации статьи.

Поступила 17/05-2021

Получена рецензия 28/05-2021

Принята к публикации 15/06-2021

Для цитирования: Крупенин П. М., Перепелов В. А., Перепелова У. М., Бордовский С. П., Сидоров Е. В., Преображенская И. С., Воскресенская О. Н., Соколова А. А., Напалков Д. А. Связь церебральной гипоперфузии и нарушений целостности белого вещества в зонах водоразделов у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2915. doi:10.15829/1728-8800-2021-2915

AD — axial diffusivity, AFib — atrial fibrillation, ACA — anterior cerebral artery, DTI — diffusion tensor imaging, FA — fractional anisotropy, FSL — FMRIB Software Library, MCA — middle cerebral artery, MD — mean diffusivity, MNI — Montreal Neurological Institute, MRI — magnetic resonance imaging, PCA — posterior cerebral artery, RD — radial diffusivity, SVD — small vessel disease, WSA — watershed area.

Introduction

Atrial fibrillation (AFib) imposes the greatest socioeconomic burden among other types of arrhythmias [1]. It significantly contributes to the risk of cerebral and myocardial infarction and decreases quality of life. AFib may result in cardioembolic stroke but may also alter brain perfusion and lead to small vessel disease (SVD).

There are certain brain regions that are the most susceptible to ischemia due to unique properties of their arterial supply. These zones are located between the distal parts of two arteries which have no anastomosis. The lower perfusion pressure in this region defines the higher susceptibility to ischemia. Moreover, the presence of microemboli and their derivatives within the watershed areas in the autopsy series proves the association between the embolic events and development of infarction in vulnerable zones [2].

Hypoperfusion of these areas may be potentially accompanied by embolism which leads to impaired clearance of the substrate [3]. Both of these mechanisms could be seen in patients with AFib [4].

Two different types of watershed zones could be defined. The first one is a cortical watershed area (WSA) located at the junction of major brain arteries zones — between anterior cerebral artery (ACA) and middle cerebral artery (MCA) and between MCA and posterior cerebral artery (PCA). Acute lesions in this area are usually visualised by magnetic resonance imaging (MRI) as wedge-shaped or ovoid. The principal ischemia mechanism in the cortical WSA is an embolic event due to hemodynamic factors are less likely to cause alterations in these areas [5].

The second type of watershed area is internal WSA primarily located in the region of lenticulostriate vessels,

cortical and deep branches of the MCA. This area was shown to be susceptible to hemodynamic alterations more likely than to embolism. Blood supply of subcortical white matter can explain high susceptibility of these zones to ischemia. Firstly, medullary penetrating vessels (from middle and anterior cerebral arteries) which supply these zones are the most distal branches of the internal carotid arteries and hence have the lowest perfusion pressure. Secondly, the deep perforating lenticulostriate arteries (which also supply these zones) have little collateral blood flow. Thirdly, there are no anastomoses between both vessel types. Consequently, corona radiata and centrum semiovale are the most vulnerable brain zones to hemodynamic damage [5].

Currently there is no definite opinion on AFib-associated impact on brain white matter because studies have to address high heterogeneity of patient population and variety of white matter changes. The study of community dwelling individuals showed no association of AFib with brain diffusion characteristics [6]. Other studies have demonstrated negative association of brain health and AFib [7], but also revealed stronger impact of permanent AFib [8]. However, there are no studies of white matter diffusion properties inside watershed areas of the brain. There is also a lack of data for calculating sample size of cost-effective studies with diffusion tensor imaging (DTI) implementation. Hence, we conducted a pilot study in order to investigate association of AFib and white matter change in watershed areas.

Material and methods

Patients. We evaluated patients admitted to Sechenov Hospital #1 for management of Afib. All patients provided

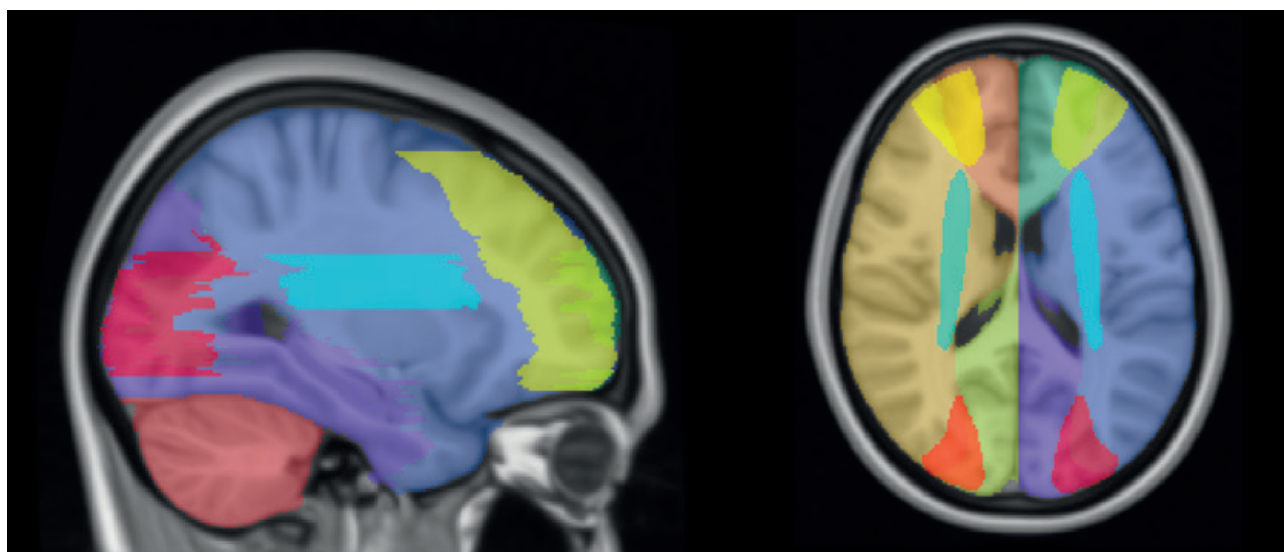


Figure 1. Segmentation of watershed areas according to vascular territories.

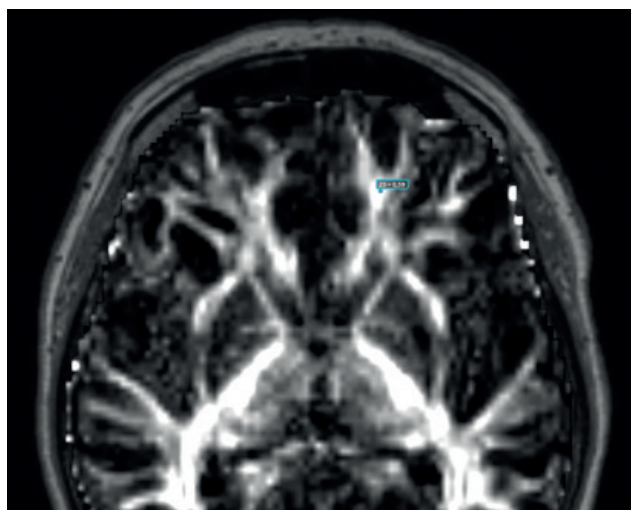


Figure 2. An example of manual ROI analysis. A seed of 0,1 cm² is placed in the anterior thalamic radiation which corresponds to frontal watershed area.

written informed consent and the study was approved by the local ethic review board. Inclusion criteria were as follows: 1) Age ≥ 65 years, 2) AFib treated with direct oral anticoagulants (DOACs). Non-inclusion criteria were conditions that potentially affects white matter integrity: 1) stroke in the past, 2) poorly controlled diabetes mellitus and/or hypertension, 3) lifetime smoking history of >100 cigarettes, 4) body mass index >30 . All patients underwent screening ultrasound of head and neck vessels to detect significant atherosclerosis. If AFib lasted for ≥ 6 months it was considered to be permanent.

MRI. All subjects underwent brain MRI on a 3.0T MAGNETOM Skyra MR-scanner (Siemens AG, Germany) with standardized MRI protocol. In addition to standard pulse sequences, it included diffusion tensor imaging with following properties: DTI SE EPI (spin-echo echo-planar imaging) MDDW (Multi-Directional Diffusion Weighting). Diffusion gradients were applied along 30 noncollinear directions with a

b value of 0 s/mm² and 1000 s/mm², symmetric FoV 220 mm, matrix 128 $\times$ 128 pixels, slice thickness 4 mm, TR 3700 ms, TE 92 ms, NEX 1; MRI data was assessed independently by two neuroradiologists in regard to markers of small vessel disease and Fazekas grading.

MRI processing. DTI data were processed in Mrtrix3 [9] and The FMRIB Software Library (FSL) toolbox as described previously [10]. In brief, images were denoised and motion corrected, then the non-brain tissues were stripped in FSL Brain Extraction Tool [11], and finally diffusion tensors were fitted in FSL FMRIB's Diffusion Toolbox [12]. Individual DTI images were nonlinearly registered to Montreal Neurological Institute (MNI) standard space. For proper segmentation of watershed zones an empirical approach was implemented with the guidance of MNI vascular territories mask [13]. Right hemisphere external and internal watershed zones were manually segmented in ITK-SNAP and then they were mirrored to the contralateral hemisphere (Figure 1). Later this mask was used as a template to detect fractional anisotropy values in the following regions of interest: external watershed cortical areas (anterior cerebral and middle cerebral arteries; posterior and middle cerebral arteries) and internal watershed areas (mainly lenticulostriate and middle cerebral artery).

Manual ROI analyses. Manual ROI analysis was carried out with Olea Sphere 3.0-SP23 DTI plug-in, a part of MRI post-processing package by Olea Medical (Figure 2). Anterior thalamic radiation (ATR), corticospinal tract (CST), and inferior longitudinal fasciculus (ILF) were chosen to represent ACA-MCA, internal, and MCA-PCA watershed zones, respectively. ROI seeds were placed by trained neurologist according to the DTI tract atlas [14]. Initially, a larger seed was placed in the area of interest on a coregistered anatomical T1 image to reconstruct all of the fibers passing through the seed both on the anatomical image and on the diffusion map. Then, a more precise seed was placed in the ROI according to atlas data, reconstructed fibers, and anatomy.

Statistical analyses. Data were analysed in R (version 4.0.3 under RStudio Version 1.3.1093). Non-parametric

Table 1

Demographic and clinical characteristics of the group

	Total, n=30	Paroxysmal, n=21	Permanent, n=9	p-value
Age	73 (69-78)	72 (68-76)	77 (71-83)	0,13
Females	17	12 (57%)	5 (56%)	1,0
Deep white matter Fazekas				
0	3	2 (10%)	1 (11%)	0,61
1	18	13 (62%)	5 (56%)	
2	6	3 (14%)	3 (33%)	
3	3	3 (14%)	0 (0%)	
Periventricular Fazekas				
0	1	1 (5%)	0 (0%)	0,62
1	18	13 (62%)	5 (56%)	
2	9	5 (24%)	4 (44%)	
3	2	2 (10%)	0 (0%)	

Note: continuous variables are presented as median with interquartile range.

Table 2

Diffusion characteristics across WSA with corresponding effect size and power

Watershed zone	Diffusion characteristic	Permanent AFib subgroup, n=9	Paroxysmal AFib subgroup, n=21	p-value	effect size	power (1 — beta)
ACA-MCA left	FA	0,405	0,402	0,48	0,17	0,916
	MD	0,000797	0,000791	0,68	0,1	0,99
	AD	0,00116	0,001152	0,82	0,06	1
	RD	0,00062	0,000609	0,54	0,15	0,96
ACA-MCA right	FA	0,387	0,404	0,28	0,26	0,549
	MD	0,000806	0,000789	0,48	0,17	0,916
	AD	0,00117	1146	0,82	0,06	1
	RD	0,000624	0,000623	0,96	0,02	1
PCA-MCA left	FA	0,424	0,444	0,056*	0,45	0,062
	MD	0,00085	0,0008	0,039*	0,49	0,05
	AD	0,001262	0,001236	0,2	0,3	0,379
	RD	0,000592	0,000601	0,72	0,09	1
PCA-MCA right	FA	0,396	0,422	0,13	0,37	0,169
	MD	0,000828	0,000803	0,3	0,24	0,641
	AD	0,001206	0,001218	0,5	0,16	0,941
	RD	0,000613	0,000604	0,56	0,14	0,975
Internal WZ left	FA	0,528	0,537	0,59	0,13	0,986
	MD	0,000767	0,000743	0,18	0,32	0,307
	AD	0,00127	0,001246	0,22	0,29	0,419
	RD	0,0005	0,000503	1	0	1
Internal WZ right	FA	0,544	0,55	0,48	0,17	0,916
	MD	0,000758	0,000716	0,26	0,26	0,549
	AD	0,001238	0,001215	0,085	0,41	0,1
	RD	0,000476	0,000479	1	0,001	1

Note: * — p-values with borderline significant (0,056) and significant (0,039) values; ACA — anterior cerebral artery, AD — axial diffusivity, FA — fractional anisotropy, MCA — middle cerebral artery, MD — mean diffusivity, PCA — posterior cerebral artery, RD — radial diffusivity, WSA — watershed area.

Wilcoxon Rank test was implemented to compare subgroup of patients in regard to diffusion values inside ROIs. P values <0,05 were considered to be significant. Statistical power was calculated with help of [effectsize](#) [15] R package to calculate rank based effect size and [wmmw](#) [16] package was used to calculate power.

Results

Thirty patients underwent the evaluation, the median age was 73 (IQR 69-78) years, 21 individuals had paroxysmal AFib, Table 1. None of the patients had major cognitive impairment as all individuals

were independent in the activities of daily living. Most of the patients 18 (60%) had deep white matter and periventricular hyperintensities, which were rated at one point on a Fazekas scale.

Analysis of manually drawn ROI in ATR, CST, and ILF did not reveal differences between patients with paroxysmal and permanent AFib (data not shown).

Analyses according to watershed areas in MNI space found a significant difference between permanent and paroxysmal AFib subgroups in the region of the left parieto-occipital cortical watershed zone (Table 2). The pattern of marginally different FA ($p=0,056$) and significantly different MD ($p=0,039$) was revealed. Other areas either had equal diffusion tensor characteristics, or no conclusion regarding H_0 could be drawn (Table 2). Diffusion values in the current sample had modest variability with subsequent low or negligible effect size.

Discussion

Atrial fibrillation broadly contributes to so-called “brain health” and not only increases risk of stroke but potentially could be involved in cerebral small vessel disease via several mechanisms. Interaction of altered cardiac cycle and properties of cerebral blood supply is a pathologically plausible mechanism of SVD, and the additive effect of microembolism further increases the risks of brain damage. Our data suggest a decreased white matter integrity in one of the cortical WSA at the MCA-PCA junction in patients with permanent AFib, but no cause for this lateralization could be drawn from the data. The pattern of increased MD and decreased FA was previously shown to be associated with altered composition of white matter and its demyelination [17].

According to the individual blood supply features, the WSA location can have interindividual variations [18]. This feature of cerebral vasculature requires MR data to be normalized to increase validity of the analysis being performed and strengthen the statistical power of such analysis in small sample studies.

Current study was implemented to test the hypothesis of altered white matter integrity in WSA in patients with permanent AFib due to pathophysiologic mechanism of hypoperfusion. Another aim of this study was to evaluate a feasibility of that kind of analysis in a relatively small subset of patients. Our data has shown that values of diffusion characteristics do not have broad variability in a selected group of individuals — a feature that should be taken into consideration in upcoming studies. Current data suggest that preliminary cost-effective sample of 30 individuals allows for hypothesis testing with help of nonparametric tests. Also, current study did not correct for multiple comparisons, the amount of calculation carried out is small and was performed in previously defined areas.

Conclusion

Atrial fibrillation could contribute to cerebral microstructure integrity via multiple mechanisms, and interaction of altered cardiac cycle and inherent properties of cerebral circulation is a plausible pathogenetic mechanism for small vessel disease manifestation in watershed areas. Our data suggest an altered white matter integrity in one of the cortical watershed areas in individuals with permanent fibrillation, but no causality could be implied. This concept should be addressed in future studies with larger sample size. It is possible to perform analysis of DTI data in small sample, cost-effective studies to draw conclusions with statistical power of $\geq 80\%$ or to decline the H_0 hypothesis with rank-based nonparametric tests even though the effect size is either small or negligible.

Relationships and Activities. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 19-015-00383. The sponsor provided financial support for the conduct of the research and did not participate in preparation of the article, study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report, and in the decision to submit the article for publication.

Литература/References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-21. doi:10.1177/1747493019897870.
2. Masuda J, Yutani C, Ogata J, et al. Atheromatous embolism in the brain. *Neurology*. 1994;44(7):1231. doi:10.1212/WNL.44.7.1231.
3. Caplan LR, Hennerici M. Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1475. doi:10.1001/archneur.55.11.1475.
4. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20(8):1252-1258. doi:10.1093/europace/eux220.
5. Mangla R, Kolar B, Almast J, Ekholm SE. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics. *RadioGraphics*. 2011;31(5):1201-14. doi:10.1148/rg.315105014.
6. Shao IY, Power MC, Mosley T, et al. Association of Atrial Fibrillation With White Matter Disease. *Stroke*. 2019;50(4):989-91. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023386.
7. Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):6-13. doi:10.1136/jnnp-2016-315457.
8. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020-5. doi:10.1161/STROKEAHA.12.679381.

9. Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*. 2019;202:116137. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116137.
10. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024.
11. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17(3):143-55. doi:10.1002/hbm.10062.
12. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, et al. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782-90. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
13. Schirmer MD, Giese A-K, Fotiadis P, et al. Spatial Signature of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients. *Front Neurol*. 2019;10:1-10. doi 10.3389/fneur.2019.00208.
14. Oishi K, Faria AV, van Zijl PCM, Susumu M. *MRI Atlas of Human White Matter*-Academic Press. Elsevier B.V.; 2011. 266 p. ISBN: 9780123820822.
15. Ben-Shachar M, Lüdtke D, Makowski D. Effectsize: Estimation of Effect Size Indices and Standardized Parameters. *J Open Source Softw*. 2020;5(56):2815. doi:10.21105/joss.02815.
16. Mollan KR, Trumble IM, Reifeis SA, et al. Precise and accurate power of the rank-sum test for a continuous outcome. *J Biopharm Stat*. 2020;30(4):639-48. doi:10.1080/10543406.2020.1730866.
17. Pasi M, van Uden IWM, Tuladhar AM, et al. White Matter Microstructural Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016;47(6):1679-84. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012065.
18. van der Zwan A, Hillen B. Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke*. 1991;22(8):1078-84. doi:10.1161/01.STR.22.8.1078.

Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Кабурова А. Н.¹, Драпкина О. М.¹, Юдин С. М.², Корецкий С. Н.¹, Макаров В. В.²,
Покровская М. С.¹, Краевой С. А.², Шойбонов Б. Б.¹, Ефимова И. А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Федерального медико-биологического агентства. Москва, Россия

Цель. Изучить связь представителей родов кишечной микробиоты (КМ) с сывороточными маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ).

Материал и методы. Состав кишечной микробиоты среди 42 пациентов с ХСН-сФВ в возрасте 67,0 [64,0; 71,5] лет (57,1% мужчин) был оценен методом секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты. Количественное определение маркеров фиброза миокарда осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Проведен корреляционный и многомерный регрессионный анализ связей относительной представленности кишечных бактерий с концентрацией С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP).

Результаты. Концентрация PICP составила 918,0 [700,0; 1032,8] пг/мл, концентрация PIIINP — 6,2±2,7 пг/мл. Корреляционный анализ выявил прямую связь между относительной представленностью *Allisonella* и PICP ($r=0,32$), а также *Blautia*, *Enterobacteriaceae* (*unclassified*) и PIIINP ($r=0,37$ и $r=0,32$), $p<0,05$. Обратный характер связи был определен для относительной представленности родов *Ruminococcus* ($r=-0,37$), *Ruminococcaceae* (*unclassified*) ($r=-0,31$), *Gemmiger* ($r=-0,35$) и PICP, а также *Bilophila* и PIIINP ($r=-0,34$). Многомерный регрессионный анализ установил (нормализованный коэффициент указан в скобках), что представленность *Butyricimonas* (0,27) и *Blautia* (0,35) прямо связана с концентрацией PICP, тогда как представленность рода *Intestinimonas* (-0,23) демонстрировала обратную ассоциацию с уровнем маркера. Представленность большинства родов имела обратную связь с PIIINP: *Atopobium* (-0,25), *Cellulosilyticum* (-0,31), *Solobacterium*

(-0,32), *Turicibacter* (-0,47), *Bilophila* (-0,30). Прямой характер ассоциации с концентрацией PIIINP продемонстрирован для относительной представленности *Paraprevotella* (0,32) и *Desulfovibrio* (0,28). Значение p для всех ассоциаций $<0,05$.

Заключение. Относительная представленность ряда родов КМ пациентов с ХСН-сФВ ассоциирована с маркерами фиброза PICP и PIIINP. Полученные результаты позволяют углубить представления о связи между КМ и патогенетическими механизмами развития ХСН-сФВ, что может стать шагом к пониманию роли КМ в прогрессировании диастолической дисфункции левого желудочка и обоснованием для проведения будущих исследований.

Ключевые слова: кишечная микробиота, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диастолическая дисфункция, фиброз миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/03-2021

Получена рецензия 23/03-2021

Принята к публикации 15/06-2021



Для цитирования: Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Корецкий С. Н., Макаров В. В., Покровская М. С., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А. Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2834. doi:10.15829/1728-8800-2021-2834

Relationship between gut microbiota and markers of myocardial fibrosis in with chronic heart failure with preserved ejection fraction

Kaburova A. N.¹, Drapkina O. M.¹, Yudin S. M.², Koretsky S. N.¹, Makarov V. V.², Pokrovskaya M. S.¹, Kraevoy S. A.², Shoybonov B. B.¹, Efimova I. A.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anastasiakaburova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 150-13-12

[Кабурова А. Н. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7717-1455, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Юдин С. М. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-7942-8004, Корецкий С. Н. — с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Макаров В. В. — начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0001-9495-0266, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Краевой С. А. — д.м.н., первый заместитель генерального директора, ORCID: 0000-0003-1775-9235, Шойбонов Б. Б. — к.х.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7061-6706, Ефимова И. А. — лаборант исследователь, ORCID: 0000-0002-3081-8415].

Aim. To study the relationship of gut microbiota (GM) with serum myocardial fibrosis markers in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. The composition of the gut microbiota among 42 patients with HFpEF aged 67,0 [64,0; 71,5] years (men, 57,1%) was assessed by 16S ribosomal ribonucleic acid sequencing. The quantitative determination of myocardial fibrosis markers was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay. Correlation and multivariate regression analysis of relationships between the relative abundance of intestinal bacteria and the concentration of the procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and N-terminal propeptide of procollagen type III (PIIINP) was carried out.

Results. The PICP and PIIINP concentrations were 918,0 [700,0; 1032,8] pg/ml and 6,2±2,7 pg/ml, respectively. Correlation analysis revealed a direct relationship between the relative abundance of *Allisonella* and PICP ($r=0,32$), as well as *Blautia*, *Enterobacteriaceae* (*unclassified*) and PIIINP ($r=0,37$ and $r=0,32$), $p<0,05$. The inverse relationship was determined for the relative abundance of the genera *Ruminococcus* ($r=-0,37$), *Ruminococcaceae* (*unclassified*) ($r=-0,31$), *Gemmiger* ($r=(-0,35)$) and PICP, as well as *Bilophila* and PIIINP ($r=(-0,34)$). Multivariate regression found (normalized coefficient in parentheses) that the abundance of *Butyrivibrio* (0,27) и *Blautia* (0,35) was directly related to the PICP levels, while the abundance of the genus *Intestinimonas* ((-0,23) showed an inverse association with the marker level. The abundance of most genera had an inverse relationship with PIIINP: *Atopobium* (-0,25), *Cellulosilyticum* (-0,31), *Solobacterium* (-0,32), *Turicibacter* (-0,47), *Bilophila* (-0,30). The directness of the association with PIIINP concentration was demonstrated for the relative abundance of *Paraprevotella* (0,32) и *Desulfovibrio* (0,28). The p-value for all associations is $<0,05$.

Conclusion. The relative abundance of GM genera in patients with HFpEF is associated with fibrosis markers (PICP and PIIINP). The results obtained make it possible to deepen the understanding of the relationship between GM and pathogenesis of HFpEF, which may become a step towards understanding the GM role in the progression of left ventricular diastolic dysfunction and rationale for future studies.

Keywords: gut microbiota, heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, myocardial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Kaburova A. N.* ORCID: 0000-0001-7717-1455, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Yudin S. M. ORCID: 0000-0002-7942-8004, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Makarov V. V. ORCID: 0000-0001-9495-0266, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Kraevoy S. A. ORCID: 0000-0003-1775-9235, Shoybonov B. B. ORCID: 0000-0001-7061-6706, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415.

*Corresponding author: anastasiakaburova@mail.ru

Received: 10/03-2021

Revision Received: 23/03-2021

Accepted: 15/06-2021

For citation: Kaburova A. N., Drapkina O. M., Yudin S. M., Koretsky S. N., Makarov V. V., Pokrovskaya M. S., Kraevoy S. A., Shoybonov B. B., Efimova I. A. Relationship between gut microbiota and markers of myocardial fibrosis in with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2834. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2834

АГ — артериальная гипертензия, КМ — кишечная микробиота, КЦЖК — короткоцепочечная жирная кислота, ЛЖ — левый желудочек, ЛПС — липополисахарид, СН — сердечная недостаточность, рРНК — рибосомальная рибонуклеиновая кислота, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, PICP — C-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, E — максимальная скорость потока в фазу раннего наполнения, e' — максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, E/e' — их отношение.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет собой клинический синдром, в основе которого лежит диастолическая дисфункция ЛЖ. Ее детерминантами являются нарушение процессов расслабления и повышение жесткости ткани миокарда, что было подтверждено в инвазивном исследовании гемодинамики у этой группы больных [1]. Согласно современной парадигме развития ХСН-сФВ, часто сопутствующие данному синдрому коморбидные состояния индуцируют развитие системного воспаления, в результате чего эндотелий коронарных микрососудов приобретает способность продуцировать активные формы кислорода, что снижает биодоступность оксида азота для окружающих кардиомиоцитов. Итогом этого становится рост пассивного напряжения миокарда и увеличение степени гипертрофии ЛЖ. Кроме того, воспаление коронарных микрососудов способствует субэндотелиальной миграции лейкоцитов, приводя к активации фибробластов и накоплению коллагена в экстрацеллюлярном матриксе

миокарда [2]. Эндомиокардиальная биопсия демонстрирует увеличение содержания фибриллярного коллагена в популяции больных с ХСН-сФВ в сравнении с пациентами из групп артериальной гипертензии (АГ) и контроля [3]. Среди множества молекул, которые были предложены в качестве биомаркеров фиброза миокарда, большинство не продемонстрировало однозначной связи с гистологической оценкой фиброза по материалам эндомиокардиальной биопсии за исключением C-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) [4]. Кроме того, повышенный сыровороточный уровень PICP был связан с высокой смертностью пациентов с ХСН-сФВ [5], в то время как для PIIINP выявлена ассоциация с тяжестью [6] и исходами у лиц с ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

Современные исследования свидетельствуют о роли кишечной микробиоты (КМ) в развитии и прогрессировании ХСН. Отмечено, что для лиц с ХСН характерны изменение микробного пейзажа или дисбаланс представителей КМ, участвующих в образовании метаболитов с протективным дей-

ствием в отношении кишечного эпителия и сердечно-сосудистой системы, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), и доказавших негативные эффекты, например, триметиламин-N-оксид [7]. Стоит отметить, что в подавляющем большинстве работ группа больных ХСН была преимущественно представлена лицами с ХСН и низкой ФВ ЛЖ [8, 9]. Предполагают, что следствием снижения сердечного выброса становится периферическая вазоконстрикция и застой жидкости в тканях [10], а развивающаяся на фоне ишемии кишечника гипоксия ворсинок энтероцитов приводит к снижению барьерной функции кишечного эпителия, что потенцирует бактериальную транслокацию. Ее отражением признано увеличение концентрации липополисахарида (ЛПС). Последний способен связываться с Toll-подобными рецепторами 4-го типа с последующей инициацией сигнального каскада, итогом которого становится экспрессия широкого спектра воспалительных молекул [10].

Цель настоящей работы: изучить связь представителей родов КМ с сывороточными маркерами фиброза миокарда у пациентов с ХСН-сФВ.

Материал и методы

В исследование были включены 42 пациента обоего пола в возрасте 18-79 лет с верифицированной ХСН-сФВ. Диагностика ХСН-сФВ проводилась на основании наличия у пациентов симптомов и клинических признаков ХСН, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, оценки отношения максимальной скорости потока в фазу раннего наполнения (Е) к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e') (E/e') в ходе тканевой доплерографии, а также измерении уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Пациентов включали в исследование при значении $E/e' \geq 13$ и уровне NT-proBNP >125 пг/мл. Критериями невключения были: возраст <18 лет и ≥ 80 лет, индекс массы тела ≥ 35 кг/м², скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI, сахарный диабет, курение или отказ от курения ≤ 10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких средней, тяжелой и крайне тяжелой ст. тяжести, бронхиальная астма средней и тяжелой ст. тяжести по данным анамнеза, диагностированные кардиомиопатии, радиационное или лекарственное поражение сердца, констриктивный перикардит, признаки нарушения локальной сократимости миокарда при эхокардиографии, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без радикального излечения, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2 нед. до включения в исследование, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, а также прием антимикробных или пробиотических препаратов в течение последних 3 мес. Исследование прошло процедуру оценки и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский

центр профилактической медицины” Минздрава России от 07.06.2018г. Всем обследованным пациентам была проведена электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография с доплерографией, оценка теста 6-минутной ходьбы по стандартной методике [11] и заполнение анкеты “Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН” (ШОКС) [12]. Проводилась оценка питания пациентов на основании опросника The Healthy Eating Index 2015 (индекс здорового питания). Он представляет собой набор компонентов рациона, который в зависимости от соответствия стандартам для минимального и максимального балла по каждому пункту оценивается от 0 до 5 или от 0 до 10 баллов [13].

Забор крови для определения биомаркеров методом иммуноферментного анализа осуществлялся из кубитальной вены утром натощак. Оценка уровня NT-proBNP проводилась с использованием реактива (Вектор-Бест, Россия) на фотометре Multiscan FC (Termofisher Scientific, Финляндия). Оценка маркеров фиброза с применением анализатора “Multiskan-MS” (Thermo Labsystems, Финляндия) и реактивов Cloud-Clone Corp (США). В соответствии с протоколом участникам выдавались стерильные контейнеры для сбора кала, проводился инструктаж по его сбору и хранению до доставки в лабораторию. За 24 ч до сбора кала испытуемым было рекомендовано воздержаться от приема алкоголя, интенсивных физических нагрузок и изменений в питании. В течение 2 нед. до сбора кала пациентам было рекомендовано не использовать слабительные или ректальные свечи. После дефекации контейнер с калом герметично закрывали крышкой и передавали курьеру, который осуществлял транспортировку в холодильной камере при температуре до $+8^{\circ}\text{C}$ до лаборатории в течение ≤ 2 ч. В дальнейшем в лаборатории проводили пробоподготовку, выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты и последующую подготовку библиотек секвенирования.

Фильтрация ридов и таксономическая классификация проводилась при помощи программного комплекса QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology). Результатом классификации стало число ридов, пришедшихся на операционные таксономические единицы. С целью пробоподготовки применяли метод селективного захвата регионов V3-V4 гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) бактерий. Амплификация фрагментов вариабельных регионов V3-V4 гена 16S рРНК осуществлялась с использованием универсальных праймеров. Анализ V3-V4 региона 16S рРНК КМ проводился на секвенаторе Illumina MiSeq (США) методом парно-концевого чтения с суммарным покрытием ≥ 10000 пар ридов на образец. Метод не является количественным, но позволяет узнать структуру микробного сообщества, а именно наиболее широко представленные его элементы, что может быть использовано для анализа ассоциаций с интересующими параметрами. Результат секвенирования 16S рРНК КМ имеет вид таблицы, в которой указываются таксоны различного уровня (тип, класс, порядок, семейство и т.д.) и относительная представленность (в %) таксонов в каждом образце.

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка). При нормальном распределении признака вычисляли среднее (М) и стан-

Таблица 1

Корреляционные связи между относительной представленностью родов КМ и уровнем маркеров фиброза миокарда

Маркер	Род	Размер эффекта	p
PICP	<i>Ruminococcus</i>	-0,37	0,018
	<i>Gemmiger</i>	-0,35	0,025
	<i>Allisonella</i>	0,32	0,037
	<i>Ruminococcaceae, unclassified</i>	-0,31	0,047
PIIINP	<i>Blautia</i>	0,37	0,018
	<i>Bilophila</i>	-0,34	0,03
	<i>Enterobacteriaceae, unclassified</i>	0,32	0,041

Таблица 2

Результаты многомерного регрессионного анализа связи между относительной представленностью бактерий кишечника и уровнем маркеров фиброза миокарда

PICP			
Род бактерий	Нормализованный коэффициент	ДИ [0,025; 0,975]	p
<i>Butyricimonas</i>	0,27	0,066; 0,473	0,011
<i>Blautia</i>	0,35	0,134; 0,572	0,002
<i>Intestinimonas</i>	-0,23	-0,431; -0,022	0,031
PIIINP			
<i>Atopobium</i>	-0,25	-0,475; -0,026	0,03
<i>Paraprevotella</i>	0,32	0,069; 0,574	0,014
<i>Cellulosilyticum</i>	-0,31	-0,498; -0,123	0,002
<i>Solobacterium</i>	-0,32	-0,531; -0,101	0,005
<i>Turicibacter</i>	-0,47	-0,701; -0,242	<0,001
<i>Bilophila</i>	-0,30	-0,524; -0,070	0,012
<i>Desulfovibrio</i>	0,28	0,075; 0,480	0,009

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

дартное отклонение (SD) и результаты представляли как $M \pm SD$. Для количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль); результаты представлены как Me [25%; 75%]. Для категориальных и качественных признаков определялись доля и абсолютное количество значений. Для оценки связи факторов между собой проведен корреляционный анализ по Спирмену с определением коэффициента rho и его значимости, а также проведен многомерный регрессионный анализ. Уровень значимости при проведении корреляционного и регрессионного анализа соответствует $<0,05$.

Результаты

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 67,0 [64,0; 71,5] лет, среди них 57,1% мужчин. Среди испытуемых преобладали мужчины в возрасте 60–69 лет и женщины возрастной категории ≥ 70 лет. Все обследованные пациенты имели АГ и клинические признаки ХСН; индекс массы тела составил 30,2 [26,7; 33,3] кг/м². У всех больных была одышка при физической нагрузке, у 35,7% — пастозность или отеки нижних конечностей, у 38,1% — перебои в работе сердца. Одна-

ко проявления сердечной недостаточности (СН) у этих больных имели преимущественно лёгкую степень тяжести: большинство пациентов (69,05%) имели I функциональный класс ХСН, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы дистанция составила 434,5 [417,0; 441,0] метров, количество баллов по ШОКС при ХСН варьировало от 2 до 4 и составило 3,0 [2,0; 3,0]. Наиболее часто принимаемой группой препаратов среди пациентов с ХСН-сФВ оказались бета-адреноблокаторы (90,5%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (83,3%), статины (54,7%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (52,4%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (45,2%) и антикоагулянты (40,5%). Среднее значение скорости клубочковой фильтрации у обследованных с ХСН-сФВ составило $76,91 \pm 13,06$ мл/мин/1,73 м².

Стоит отметить, что у пациентов отсутствовал факт проведения чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе. Доля диагностированной ФП и катетерной аблации ФП составили 47,6 и 21,4%, соответственно. Значения систолического и диастолического артериального давления были $143,6 \pm 13,7$ и $90,0$ [80,0; 90,0] мм рт.ст., соответ-

Таблица 3

Относительная представленность родов бактерий, продемонстрировавших статистически значимую связь с уровнем P1CP и P11NP

Род бактерий	Относительная представленность
<i>Ruminococcus</i>	1,6 [1,0; 3,5]%
<i>Gemmiger</i>	0,1 [0,00; 0,5]%
<i>Allisonella</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Blautia</i>	0,4 [0,1; 1,2]%
<i>Bilophila</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Ruminococcaceae (unclassified)</i>	5,4 [2,7; 8,4]%
<i>Enterobacteriaceae (unclassified)</i>	0,0 [0,0; 0,2]%
<i>Butyricimonas</i>	0,2 [0,1; 0,5]%
<i>Intestinimonas</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Atopobium</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Paraprevotella</i>	0,0 [0,0; 0,7]%
<i>Cellulosilyticum</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Solobacterium</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Turicibacter</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%
<i>Desulfovibrio</i> *	0,0 [0,0; 0,0]%

Примечание: * — максимальное значение относительной представленности для *Allisonella* составило 0,3%, для *Bilophila* — 0,02%, для *Intestinimonas* — 0,2%, для *Atopobium* — 0,1%, для *Cellulosilyticum* — 0,3%, для *Solobacterium* — 0,009%, для *Turicibacter* — 0,6%, для *Desulfovibrio* — 0,3%.

ственно. Характеристика диастолической функции ЛЖ пациентов с ХСН-сФВ включала оценку пика E, значение которого составило $76,2 \pm 13,6$, пика e' , имеющего среднее значение $5,7 \pm 1,1$ см/с и их отношения E/e' , равного $13,0 [13,0; 14,0]$. Концентрация NT-proBNP в группе ХСН-сФВ составила $178,0 [136,0; 295,0]$ пг/мл. Согласно полученным данным опроса о питании, показатель потребления пациентами фруктов имел значение $3,5 [3,0; 4,0]$ балла, в то время как потребление овощей и белковых продуктов составило по $3,0 [3,0; 4,0]$ балла при максимально возможном значении, равном 5. Медиана потребления цельнозерновых культур составила $6,0 [5,0; 7,0]$ баллов из максимальных 10.

По итогам секвенирования 16S рРНК, наиболее широко представленными в изученной выборке пациентов с ХСН-сФВ оказались типы *Firmicutes* ($48,7 \pm 22,2\%$), *Bacteroidetes* ($47,4 \pm 22,6\%$) и *Proteobacteria* ($1,5 [0,5; 2,5]\%$). Содержание в крови биохимических маркеров фиброза в покое у больных ХСН-сФВ составило для P1CP $918,0 [700,0; 1032,8]$ пг/мл и $6,2 \pm 2,7$ пг/мл для P11NP.

Корреляционный анализ выявил, что более высокой относительной представленности рода *Allisonella* соответствует большая концентрация P1CP ($p=0,037$), в то время как рост представленности *Ruminococcus*, *Ruminococcaceae (unclassified)* и *Gemmiger* ассоциирован с низким уровнем P1CP ($p=0,018$, $p=0,047$ и $p=0,025$, соответственно). При этом большее относительное обилие *Blautia* ($p=0,018$) и *Enterobacteriaceae, unclassified* ($p=0,041$) связано с большим уровнем P11NP, а высокая представленность *Bilophila* ассоциирована с низ-

ким уровнем P11NP ($p=0,03$) (таблица 1). Результаты многомерного регрессионного анализа (таблица 2) позволили расширить число родов, имеющих значимую ассоциацию с маркерами, отражающими механизм патогенеза ХСН-сФВ. Так, *Butyricimonas* ($p=0,011$) и *Blautia* ($p=0,002$) оказались прямо связаны с концентрацией P1CP, тогда как род *Intestinimonas* демонстрировал обратную ассоциацию с уровнем маркера ($p=0,031$). Большинство родов имели обратную связь с P11NP, например, *Atopobium* ($p=0,03$), *Cellulosilyticum* ($p=0,002$), *Solobacterium* ($p=0,005$), *Turicibacter* ($p<0,001$), *Bilophila* ($p=0,012$). Прямой характер ассоциации с уровнем P11NP продемонстрирован для представленности родов *Paraprevotella* ($p=0,014$) и *Desulfovibrio* ($p=0,009$). Данные об относительной представленности вышеупомянутых родов приведены в таблице 3.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые изучена связь состава КМ на уровне родов с маркерами фиброза миокарда в группе лиц с ХСН-сФВ. Обнаруженное на основании опросника Healthy Eating Index 2015 сходное число баллов, отражающих потребление пищевых волокон и белковых продуктов, нашло отражение в отсутствии значимого дисбаланса между типами *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Известно, что применение петлевых диуретиков снижает концентрацию P1CP у больных с СН [4], однако диуретическая терапия включенных в анализ пациентов базировалась на применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Большинство па-

циентов с ХСН-сФВ также принимали бета-адреноблокаторы, которые препятствуют фиброгенезу, вызванному избыточной активацией симпатической системы при ХСН [14], однако данный факт не мог повлиять на характер корреляционных связей и данные регрессии между родами бактерий и изученными маркерами фиброза миокарда.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ряд родов КМ пациентов с ХСН-сФВ ассоциирован с фиброзом миокарда, который опосредованно отражает уровень маркеров фиброза P1CP и P11NP. Предположения о природе полученных связей могут быть построены на более детальном рассмотрении научных данных о родах бактерий, которые, согласно данным настоящего исследования, были ассоциированы с уровнями P1CP и P11NP. Представители семейства *Rumonococcaceae* и рода *Ruminococcus* принадлежат к продуцентам масляной КЦЖК, которая играет значимую роль в поддержании здоровья макроорганизма и оказывает широкий круг противовоспалительных эффектов, включая влияние на миграцию иммунных клеток, экспрессию молекул адгезии и цитокинов. Бутират признан важным источником энергии для эпителиальных клеток стенки кишечника, способен регулировать пролиферацию кишечных эпителиоцитов, восстановление поврежденной слизистой оболочки и поддержание целостности эпителиального барьера, что снижает воспалительную реакцию, вызванную бактериями и их метаболитами [15]. Ввиду того, что в основе развития ХСН-сФВ у большинства обследованных нами пациентов лежала АГ, любопытно, что выполненный другими исследователями анализ КМ у мышей с АГ показал снижение относительного обилия рода *Ruminococcus* [16]. Обнаруженная ассоциация высокого уровня P1CP со сниженной относительной представленностью *Rumonococcaceae (unclassified)* и *Ruminococcus* может быть отражением влияния данных родов на системное воспаление и целостность кишечного барьера.

Высокую относительную представленность бактерий рода *Gemmiger*, которая, по результатам настоящей работы была обратно связана с уровнем P1CP, некоторые авторы относят к важным характеристикам здорового кишечника [17]. Известна попытка оценить микробный состав кишечника в популяции лиц с заболеваниями, имеющими в своей основе иммунноопосредованное воспаление: было установлено, что уровень представленности рода *Gemmiger* у них был стабильно низким [18]. Аналогичный обратный характер ассоциации с P1CP был продемонстрирован для рода *Intestinimonas*, для которого ранее была показана способность продуцировать кишечный бутират и пропионат [19]. В ранее проведенных исследованиях упоминается о прямой корреляцион-

ной связи *Intestinimonas* с противовоспалительным интерлейкином (ИЛ)-4, который продуцируется Т-хелперами [20]. Кроме того, низкая представленность *Intestinimonas* была характерна для мышей с АГ [21]. Таким образом, ряд научных данных [16-21] поддерживает представленные выше результаты о потенциально благоприятном влиянии большей представленности родов *Ruminococcus*, *Gemmiger* и *Intestinimonas* на уровень P1CP, причем данный процесс предположительно может быть опосредован модификацией проницаемости кишечника и воспалительных реакций.

Род *Allisonella* продуцирует гистамин (через декарбоксилирование гистидина) в качестве единственного механизма получения энергии. Известно, что в сердце человека определяется некоторое количество гистамина, который помимо опосредования гиперчувствительности может вносить вклад в ремоделирование сердца [22]. Стимуляция H₂-гистаминовых рецепторов способствует активации фибробластов, продукции фибронектина и синтезу проколлагенов I и III типов. Проспективное 11-летнее наблюдение продемонстрировало, что применение антагонистов H₂-рецепторов выразилось в снижении риска развития ХСН на 62%. Более того, прием антагонистов H₂-рецепторов был связан с неизменным ударным объемом, конечно-диастолическим объемом и отношением массы к объему по данным магнитно-резонансной томографии [23]. В то же время известны положительные эффекты гистамина, продуцируемого *Lactobacillus reuteri*, что выражается в подавлении синтеза провоспалительного фактора некроза опухоли α [24]. Однако в одной из работ было показано, что повышение представленности *Allisonella* связано со снижением экспрессии белков плотных контактов в тонком кишечнике крыс и увеличением его проницаемости [25]. Эти данные могут быть полезны в понимании потенциального механизма прямой связи между представленностью *Allisonella* и уровнем P1CP при ХСН-сФВ, установленной в настоящей работе. Однако, учитывая тот факт, что в изученной группе пациентов относительная представленность данного рода была очень незначительна, описанную связь с P1CP следует трактовать с осторожностью. Последующие работы с большим числом пациентов смогут подтвердить или опровергнуть впервые полученную ассоциацию в этой группе больных.

В настоящей работе обнаружено, что относительная представленность рода *Blautia* имела прямую ассоциацию с обоими изученными маркерами фиброза миокарда, что может предполагать его патологическую роль в развитии нарушений диастолы. Известно, что *Blautia* является продуцентом масляной и уксусной КЦЖК. Ранее наблюдение Luedde M, et al. (2017) продемонстрировало сни-

женный уровень *Blautia* в группе из 20 пациентов с ХСН с низкой ФВ [9]. В то же время имеются исследования, поддерживающие представленные в настоящей работе данные о возможной негативной роли *Blautia*. Так, в популяции пациентов Москвы и Московской области род *Blautia* оказался связан с повышением АД и нарушениями углеводного обмена [26]. Tuovinen E, et al. показали, что *Blautia coccoides* способна активировать секрецию фактора некроза опухоли α и других цитокинов, а также ИЛ-8. Примечательно, что секреция последнего активируется *Blautia coccoides* даже в большей степени, чем ЛПС [27]. Неожиданной находкой стала прямая связь продуцента масляной кислоты *Butyricimonas* с PISF [28]. Однако это может быть объяснено тем, что, по меньшей мере, один из ныне известных видов этого рода, *Butyricimonas virosa*, обладает патогенными свойствами и ассоциирован с развитием инфекций и бактериемии [29].

Семейство *Enterobacteriaceae*, неклассифицированный род которого продемонстрировал в настоящей работе прямую корреляционную связь с уровнем PIIINP, включает более тысячи видов и самую широкую группу патогенов, ассоциированных с кишечными инфекциями (среди которых хорошо известны *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* и др.). Их факторы патогенности включают ЛПС, образование капсулы, фимбрии и жгутики, а также специфичные антигены [30], что дает им возможность оказывать негативное влияние на локальное и системное воспаление [31]. Установленная авторами ассоциация позволяет предполагать, что обилие патогенных микроорганизмов из данного семейства может быть потенциально неблагоприятно связано с фиброзом миокарда.

Paraprevotella и *Desulfovibrio* продемонстрировали прямую связь с концентрацией PIIINP и известны как роды с потенциально неблагоприятными эффектами. Так, показана способность *Desulfovibrio* к транслокации через слизистую оболочку кишечника и развитию генерализованных инфекций [32]. Кроме того, предполагается роль данного рода как источника ЛПС при развитии системного вялотекущего воспаления [33]. Любопытное исследование поддерживает наши данные о потенциально негативном влиянии рода *Paraprevotella* на ремоделирование миокарда при СН, а именно: была обнаружена прямая связь этого рода с гипертрофией миокарда и обратная — с фракцией укорочения волокон миокарда [21]. Известно, что *Paraprevotella* способны продуцировать янтарную кислоту, которая участвует в индукции воспаления, опосредованного ИЛ-1 β . Интенсивная продукция янтарной кислоты ранее наблюдалась на мышинных моделях АГ и метаболических воспалительных заболеваний [34].

Согласно полученным нами данным, роды *Bilophila* и *Atopobium* обратно связаны с уровнем PIIINP. Примечательно, что они имеют сходства в метаболической активности, а именно: относятся к продуцентам сероводорода в кишечнике [35], который известен как потенциальный триггер воспаления с цитотоксическим эффектом и повреждением кишечного барьера [36]. В свете подобных данных о продуцентах сероводорода обнаруженные более низкие концентрации PIIINP при низкой представленности обоих родов видятся неожиданной находкой. Однако ранее в работе, включившей пациентов с ФП, было продемонстрировано снижение содержания *Bilophila*, что отчасти согласуется с полученными нами результатами [37]. Также следует принимать во внимание очень низкое относительное обилие данного рода у изученных нами пациентов с ХСН-сФВ, ограничивающее интерпретацию данных. Дальнейшие работы с углубленным изучением проницаемости кишечной стенки и метаболизма бактерий могут пролить свет на природу описанных выше связей.

Для родов *Cellulosilyticum* и *Solobacterium* в настоящем исследовании обнаружена обратная связь с PIIINP, что, безусловно, дополняет крайне ограниченные данные, имеющиеся в научной литературе об этих бактериях. Отмечается способность *Cellulosilyticum* разлагать целлюлозу [38], а также положительная корреляция с числом бокаловидных клеток кишечника и секрецией слизи [39]. *Solobacterium* известен как анаэроб, продуцирующий широкий круг метаболитов, клиническое значение которого, в первую очередь, определяется участием в развитии галитоза [40]. Обнаруженная обратная связь между представленностью *Turicibacter* и уровнем PIIINP находит подтверждение в работах, описывающих иммуномодулирующие свойства этого рода бактерий [41]. Имеются данные и о предполагаемой роли *Turicibacter* в развитии воспалительных заболеваний кишечника [42], что свидетельствует об отсутствии единого мнения относительно роли данного рода в организме человека. Стоит упомянуть, что представленность этой пары родов в настоящем исследовании также была низкой, что накладывает ограничения на интерпретацию данных и может быть уточнено в ходе последующих работ в этом направлении.

Заключение

Представленные результаты описывают роды бактерий, которые могут иметь потенциальное благоприятное или негативное влияние на развитие фиброза миокарда. Анализ характеристик вышеописанных представителей КМ дает основания полагать, что в основе ассоциаций между родами

бактерий и фиброзом миокарда могут лежать пути, опосредованные эффектами КЦЖК, гистамина и провоспалительными соединениями. Результаты углубляют представления о связи между КМ и патогенетическими механизмами развития ХСН-сФВ, что может стать одним из шагов к пониманию

роли КМ в прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ.

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

Литература/References

1. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-9. doi:10.1056/NEJMoa032566.
2. Ohanian V, Sisakian H, Peketi P, et al. A chicken and egg conundrum: coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1262-3. doi:10.1152/ajpheart.00154.2018.
3. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
4. López B, Querejeta R, González A, et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2028-35. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.052.
5. Krum H, Elsik M, Schneider HG, et al. Relation of peripheral collagen markers to death and hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: results of the I-PRESERVE collagen substudy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):561-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960716.
6. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*. 2000;102(22):2700-6. doi:10.1161/01.cir.102.22.2700.
7. Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):635. doi:10.1038/s41598-017-18756-2.
8. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017;12:e0174099. doi:10.1371/journal.pone.0174099.
9. Luedde M, Winkler T, Heinsen FA, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. Version 2. *ESC Heart Fail*. 2017;4(3):282-90. doi:10.1002/ehf2.12155.
10. Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, et al. Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology of Heart Failure. *Korean Circ J*. 2017;47(5):663-9. doi:10.4070/kcj.2017.0028.
11. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919-23.
12. Belenkov YuN, Mareev VYu. Principles of heart failure rational treatment. M.: Media Medica; 2000. 266 p. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика. 2000. 266 с.
13. Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(9):1591-602. doi:10.1016/j.jand.2018.05.021.
14. Fu Y, Xiao H, Zhang Y. Beta-adrenoceptor signaling pathways mediate cardiac pathological remodeling. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:1625-37. doi:10.2741/484.
15. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):662-71. doi:10.1016/j.chom.2015.03.005.
16. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x.
17. Anand S, Kaur H, Mande SS. Comparative In silico Analysis of Butyrate Production Pathways in Gut Commensals and Pathogens. *Front Microbiol*. 2016;7:1945. doi:10.3389/fmicb.2016.01945.
18. Forbes JD, Chen CY, Knox NC, et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases—does a common dysbiosis exist? *Microbiome*. 2018;6(1):221. doi:10.1186/s40168-018-0603-4.
19. Bui TP, Shetty SA, Lagkouvardos I, et al. Comparative genomics and physiology of the butyrate-producing bacterium *Intestinimonas butyriciproducens*. *Environ Microbiol Rep*. 2016;8(6):1024-37. doi:10.1111/1758-2229.12483.
20. Du G, Dong W, Yang Q, et al. Altered Gut Microbiota Related to Inflammatory Responses in Patients With Huntington's Disease. *Front Immunol*. 2021;11:603594. doi:10.3389/fimmu.2020.603594.
21. Gutiérrez-Calabrés E, Ortega-Hernández A, Modrego J, et al. Gut Microbiota Profile Identifies Transition From Compensated Cardiac Hypertrophy to Heart Failure in Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2020;76(5):1545-54. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15123.
22. Asanuma H, Minamino T, Ogai A, et al. Blockade of histamine H₂ receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40(5):666-74. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.02.001.
23. Leary PJ, Tedford RJ, Bluemke DA, et al. Histamine H₂ Receptor Antagonists, Left Ventricular Morphology, and Heart Failure Risk: The MESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1544-52. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.045.
24. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One*. 2012;7(2):e31951. doi:10.1371/journal.pone.0031951.
25. Geng S, Yang L, Cheng F, et al. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Front Microbiol*. 2020;10:3067. doi:10.3389/fmicb.2019.03067.
26. Kashanova DA, Tkacheva ON, Popenko AS, et al. Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow Region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(3):56-61. (In Russ.) Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Попенко А. С. и др. Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):56-61. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-56-61.

27. Tuovinen E, Keto J, Nikkilä J, et al. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal *Clostridium* species. *Anaerobe*. 2013;19:70-6. doi:10.1016/j.anaerobe.2012.11.002.
28. Konikoff T, Gophna U. *Oscillospira*: a Central, Enigmatic Component of the Human Gut Microbiota. *Trends Microbiol*. 2016;24(7):523-4. doi:10.1016/j.tim.2016.02.015.
29. Ogawa Y, Sato M, Yamashita T, et al. Polymicrobial Anaerobic Bacteremia Caused by *Butyrivibrio* *virosa* and *Brachyspira pilosicoli* in a Patient with Peritonitis following Intestinal Perforation. *Ann Lab Med*. 2018;38(1):71-3. doi:10.3343/alm.2018.38.171.
30. Tagini F, Greub G. Bacterial genome sequencing in clinical microbiology: a pathogen-oriented review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):2007-20. doi:10.1007/s10096-017-3024-6.
31. Farmer JJ, Farmer MK, Holmes B. The Enterobacteriaceae: General Characteristics. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 2010;2:1317-59. doi:10.1002/9780470688618.taw0051.
32. Goldstein EJ, Citron DM, Peraino VA, Cross SA. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia and review of human *Desulfovibrio* infections. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2752-4. doi:10.1128/JCM.41.6.2752-2754.2003.
33. Zhang-Sun W, Augusto LA, Zhao L, Caroff M. *Desulfovibrio desulfuricans* isolates from the gut of a single individual: structural and biological lipid A characterization. *FEBS Lett*. 2015;589(1):165-71. doi:10.1016/j.febslet.2014.11.042.
34. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013;496(7444):238-42. doi:10.1038/nature11986.
35. Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun*. 2016;7:13419. doi:10.1038/ncomms13419.
36. Scanlan PD, Shanahan F, Marchesi JR. Culture-independent analysis of *desulfovibrios* in the human distal colon of healthy, colorectal cancer and polypectomized individuals. *FEMS Microbiol Ecol*. 2009;69(2):213-21. doi:10.1111/j.1574-6941.2009.00709.x.
37. Zuo K, Li J, Li K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience*. 2019;8(6):giz058. doi:10.1093/gigascience/giz058.
38. Zhao G, Zhou L, Dong Y, Cheng Y, Song Y. The gut microbiome of hooded cranes (*Grus monacha*) wintering at Shengjin Lake, China. *Microbiologyopen*. 2017;6(3):e00447. doi:10.1002/mbo3.447.
39. McCormack UM, Curião T, Buzoianu SG, et al. Exploring a Possible Link between the Intestinal Microbiota and Feed Efficiency in Pigs. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(15):e00380-17. doi:10.1128/AEM.00380-17.
40. Tanabe S, Grenier D. Characterization of volatile sulfur compound production by *Solobacterium moorei*. *Arch Oral Biol*. 2012c;57(12):1639-43. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.09.011.
41. Caslin B, Maguire C, Karmakar A, et al. Alcohol shifts gut microbial networks and ameliorates a murine model of neuroinflammation in a sex-specific pattern. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(51):25808-15. doi:10.1073/pnas.1912359116.
42. Bernstein CN, Forbes JD. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Inflamm Intest Dis*. 2017;2(2):116-23. doi:10.1159/000481401.

Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения)

Смирнова М.Д.¹, Свирида О.Н.¹, Фофанова Т.В.¹, Бланкова З.Н.¹, Яровая Е.Б.²,
Агеев Ф.Т.¹, Бойцов С.А.¹

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия

Цель. Оценить вклад тревоги (Anxiety, A) и депрессии (Depression, D) в повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с риском по SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) <5% по данным 10-летнего наблюдения.

Материал и методы. В работу включено 190 больных с риском по SCORE <5%, обследованных в 2009-2010 гг. Помимо стандартного обследования проводилось анкетирование по госпитальной шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) для оценки A и D. В 2019 г. проведен телефонный обзвон для выявления ССО за прошедшее время: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), острые инфаркты миокарда, нестабильная стенокардия, острые нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризации. Отклик — 86,3%.

Результаты. ССО имели место у 17 (10,2%) пациентов и включали: 3 ССЗ, 6 случаев острого инфаркта миокарда, 4 случая нестабильной стенокардии, 12 реваскуляризации. Перенесшие и не перенесшие ССО различались только по уровню D — 7 (5; 7) vs 5,0 (4; 5) баллов ($p=0,0001$). D >6 баллов повышала вероятность ССО — отношение шансов (ОШ) 2,9 (1,1-7,7). У лиц с D >6 и/или A >7 шанс ССО увеличивался — ОШ 4,9 (1,4-17,9). Сочетание нарушения двух и более параметров липидного спектра, систолическое артериаль-

ное давление >130 мм рт.ст. и D >6 и/или A >7 увеличивало риск ССО — ОШ 7,3 (2,48-21,36).

Заключение. Депрессия, в т.ч. субклиническая, ассоциируется с повышением риска ССО у больных с риском по SCORE <5%.

Ключевые слова: риск сердечно-сосудистых осложнений, депрессия.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание НИРАААА-А18-118022290081-0).

Поступила 29/12-2021

Получена рецензия 11/02-2021

Принята к публикации 16/04-2021



Для цитирования: Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2762. doi:10.15829/1728-8800-2021-2762

Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up

Smirnova M. D.¹, Svirida O. N.¹, Fofanova T. V.¹, Blankova Z. N.¹, Yarova E. B.², Ageev F. T.¹, Boytsov S. A.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To assess the contribution of anxiety (A) and depression (D) to the increased risk of cardiovascular events (CVEs) in patients with Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) <5% according to 10-year follow-up.

Material and methods. The work included 190 patients with SCORE risk <5%, examined in 2009-2010. In addition to the standard examination, a questionnaire was carried out using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). In 2019, we contacted participants by telephone to identify CVEs over the past time: death from cardio-

vascular diseases (CVDs), acute myocardial infarction (MI), unstable angina, stroke, revascularization. The response was 86,3%.

Results. CVEs occurred in 17 (10,2%) patients and included following outcomes: 3 deaths from CVDs, 6 acute MIs, 4 cases of unstable angina, 12 revascularizations. Patients with and without CVEs differed only in the depression level — 7 (5; 7) vs 5.0 (4; 5) points ($p=0,0001$). HADS-D score >6 increased the probability of CVEs — odds ratio (OR) 2,9 (1,1-7,7). In individuals with HADS-D score >6 and/or HADS-A score >7, the probability of CVEs increased — OR 4,9 (1,4-17,9). A combination

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: naliya1@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 165-11-39

[Смирнова М.Д. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Свирида О.Н. — к.м.н., м.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Фофанова Т.В. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Бланкова З.Н. — к.м.н., н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0002-9858-6956, Яровая Е.Б. — д.м.н., профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, отделение математики, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Агеев Ф.Т. — профессор, д.м.н., руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

of impaired two or more parameters of the lipid profile, systolic blood pressure >130 mm Hg and HADS-D score >6 and/or HADS-A score >7 increased the risk of CVE — OR 7,3 (2,48-21,36).

Conclusion. Depression, including subclinical depression, is associated with an increased risk of CVEs in patients with a SCORE risk <5%.

Keywords: risk of cardiovascular events, depression.

Relationships and Activities. The work was carried out at the expense of the federal budget (state order № NIRAAA-A18-118022290081-0).

Smirnova M. D.* ORCID: 0000-0001-6515-3882, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Blankova Z. N. ORCID: 0000-0002-9858-6956, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
naliya1@yandex.ru

Received: 29/12-2021

Revision Received: 11/02-2021

Accepted: 16/04-2021

For citation: Smirnova M. D., Svirida O. N., Fofanova T. V., Blankova Z. N., Yarovaya E. B., Ageev F. T., Boytsov S. A. Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2762. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2762

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗАО — западный административный округ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — смерть по сердечно-сосудистым причинам, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, А — Anxiety (тревога), D — Depression (депрессия), HADS — The hospital anxiety and depression scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Депрессия (Depression, D) и тревога (Anxiety, A) в настоящее время признаны независимыми факторами риска (ФР) развития и ухудшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-4]. Исследование INTERHEART [1], в котором были проанализированы данные больных из 52 стран мира, показало, что только психосоциальные факторы, включая A и D, были ответственны за 32,5% случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ), причем эти факторы были так же важны, как курение и даже более значимы, чем артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет. Используемые в настоящее время системы стратификации риска, в т.ч. шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) — основной инструмент определения величины риска в странах Европы и России, опирающиеся на такие “классические” ФР, как возраст, пол, АГ, повышенный уровень холестерина (ХС), курение и т.п., не лишены такого существенного недостатка как недооценка истинной вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В частности, шкала SCORE не учитывает психологический статус пациента. Особенно это актуально для пациентов с низким и умеренным риском, определяемым по критериям этой системы. Назрела необходимость создания эффективного и удобного для практического применения способа прогнозирования ССО у этой категории больных, позволяющего осуществить более персонализированный подход с учетом психологического статуса пациента, что позволит своевременно применять комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования — оценить вклад A и D в повышение риска развития ССО у пациентов с риском по SCORE <5% по данным 10-летнего наблюдения.

Материал и методы

В исследовании использовалась база “Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы”, проходившего в 2009-2010гг на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Скрининг больных проводился участковыми терапевтами в 12 поликлиниках ЗАО г. Москвы с августа по декабрь 2009г. В исследование включали всех пациентов >35 лет, обратившихся к участковому терапевту в связи с любым заболеванием и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения были сердечная, печеночная, дыхательная недостаточность, хроническая болезнь почек 4-5 стадий, системные заболевания соединительной ткани, известные онкологические, психические, острые воспалительные и инфекционные заболевания. Всем больным перед включением в программу проводили стратификацию риска по шкале SCORE. В исследование включено 190 пациентов низкого/умеренного риска (SCORE <5%), которые помимо стандартного клинического обследования, проходили анкетирование по госпитальной шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Все больные были анкетированы с помощью опросника HADS по двум подшкалам: A и D. При интерпретации данных учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, который расценивался как норма при сумме баллов от 0 до 7, субклинически выраженная тревога/депрессия A/D (сумма баллов 8-10) и клинически выраженная тревога/депрессия A/D (≥11 баллов).

В 2019-2020гг был проведен телефонный опрос пациентов с заполнением разработанного авторами вопроса, отражающего количество, характер и время возникновения ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (ССС), фатальные и нефатальные ОИМ, нестабильная стенокардия, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда. Также рассматривалась комбинированная конечная точка (ССО = СССР + ОИМ + нестабильная стенокардия + ОНМК + реваскуляризация).

Удалось получить данные 166 больных (отклик составил 86,3%): 37 мужчин и 129 женщин. 77 больных предоставили документацию, подтверждающую ССО (при очном обращении).

Статистический анализ. Проводили с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), при отклонении распределения переменной от нормального приводились медиана (Me) и 95% доверительный интервал ($ДИ$), максимальное и минимальное значения. Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t -критерий Стьюдента или его непараметрический аналог критерий Манна-Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности 2×2 исследовалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для нахождения отрезной точки по исследуемым показателям применялся ROC-анализ. Отрезная точка соответствовала значению, для которого значения чувствительности и специфичности были максимально близки. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового критерия. Отношение шансов ($ОШ$) и соответствующий 95% $ДИ$ вычислялись с помощью модели бинарной логистической регрессии. Если $ДИ$ не включал единицу, то $ОШ$ считалось статистически значимым. Уровень значимости для проверки гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

На момент включения в исследование средний возраст больных составлял $51,8 \pm 8,2$ лет. Уровень офисного артериального давления ($АД$) на первом визите был для систолического ($САД$) $130,0$ ($128,2$; $133,0$) мм рт.ст. и диастолического ($ДАД$) $80,0$ ($81,1$; $84,0$) мм рт.ст., частота сердечных сокращений ($ЧСС$) $70,0$ ($69,5$; $72,3$) уд./мин. Уровень общего $ХС$ был $6,07$ ($5,89$; $6,29$) ммоль/л, триглицеридов ($ТГ$) $1,36$ ($1,49$; $1,79$) ммоль/л, $ХС$ липопротеинов низкой плотности ($ХС$ ЛНП) $3,77$ ($3,61$; $3,97$) ммоль/л, $ХС$ липопротеинов высокой плотности ($ХС$ ЛВП) $1,37$ ($1,38$; $1,51$) ммоль/л, глюкозы $5,22$ ($5,27$; $5,68$) ммоль/л. Уровень A составил 7 (7 ; 8) баллов, D — 5 (5 ; 6) баллов. Доля больных без выраженных признаков A ($0-7$ баллов по шкале) — $53,7\%$ (88 чел.), D ($0-7$ баллов) — $76,2\%$ (125 чел.). Доля больных с клинически выраженной A (>11 баллов) — $10,4\%$ (17 чел.), с клинически выраженной D (>11 баллов) — $3,6\%$ (6 чел.). Уровни A и D были взаимосвязаны ($r=0,504$, $p<0,0001$).

За истекшие 10 лет ССО имели место у 17 ($10,2\%$) пациентов, у которых произошли 3 ССС, 6 ОИМ, 4 случая нестабильной стенокардии, 12 транслюминальных баллонных ангиопластик коронарных артерий, 6 ОНМК. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 11 пациентов — 10 случаев ОКС: ОИМ и нестабильная стенокардия, 1 случай диагностики стабильной стенокардии напряжения с проведением транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий. При срав-

Таблица 1

Исходные клинические характеристики больных низкого/умеренного риска, перенесших (ССО+) и не перенесших (ССО-) ССО по данным 10-летнего наблюдения

Показатель	ССО- (n=149)	ССО+ (n=17)	p
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$51,7 \pm 8,4$	$51,7 \pm 4,9$	0,368
Мужчины, %	21,2	29,4	0,456
Курящие, %	13,3	17,6	0,123
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	$28,9 \pm 6,1$	$29,1 \pm 4,9$	0,456
ОТ, см ($M \pm SD$)	$89,8 \pm 18,3$	$92,4 \pm 15,6$	0,112
САД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	$130,1 \pm 15,7$	$135,7 \pm 11,9$	0,105
ДАД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	$82,3 \pm 9,6$	$84,7 \pm 8,6$	0,214
ЧСС, уд./мин ($M \pm SD$)	$71,0 \pm 9,3$	$69,5 \pm 5,8$	0,345
Общий $ХС$, ммоль/л ($M \pm SD$)	$6,1 \pm 1,3$	$6,4 \pm 0,8$	0,149
$ХС$ ЛНП, ммоль/л ($M \pm SD$)	$3,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,8$	0,391
$ХС$ ЛВП, ммоль/л ($M \pm SD$)	$1,5 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$	0,271
$ТГ$, ммоль/л ($M \pm SD$)	$1,6 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,8$	0,201
Глюкоза, ммоль/л ($M \pm SD$)	$5,4 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,5$	0,345

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, $ТГ$ — триглицериды, $ХС$ — холестерин, $ХС$ ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, $ХС$ ЛНП — липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных осложнений.

нении исходных данных (таблица 1, рисунок 1) было установлено, что группы больных, перенесших ССО (ССО+) и не перенесших ССО (ССО-) различались только по уровню депрессии D — 7 (6 ; 8) vs $5,0$ (5 ; 6) баллов ($p=0,0001$) (рисунок 1). Больные были сопоставимы по полу и возрасту. По показателям липидного профиля, уровням глюкозы, САД и ДАД, ЧСС, статусу курения, уровню A — 9 (7 ; 10) vs 7 (6 ; 8) баллов ($p=0,12$), различий также не выявлено.

У умерших по ССС пациентов уровень D исходно был выше, чем у выживших (рисунок 2). Несмотря на малое количество умерших, расхождение показателей было статистически значимым ($p=0,04$).

По результатам ROC-анализа определена “отрезная точка” уровня D по шкале HADS, соответствующая 6 баллам. S под кривой $=0,698$, $\sigma=0,050$, 95% доверительный интервал ($ДИ$): $0,599-0,796$, что является показателем хорошего качества исследуемой модели.

Уровень D по шкале HADS показал себя независимым предиктором развития ССО в модели, включающей возраст, пол, уровень АД и $ХС$. Уровень депрессии >6 баллов повышал вероятность ССО в 2,9 раз — отношение шансов ($ОШ$) $2,9$; 95% $ДИ$: $1,1-7,7$. Для A провести ROC-анализ не удалось из-за недостаточной мощности выборки, поэтому за отрезную точку взяли 7 баллов, что соответствует нижней границе суммарного значения баллов,

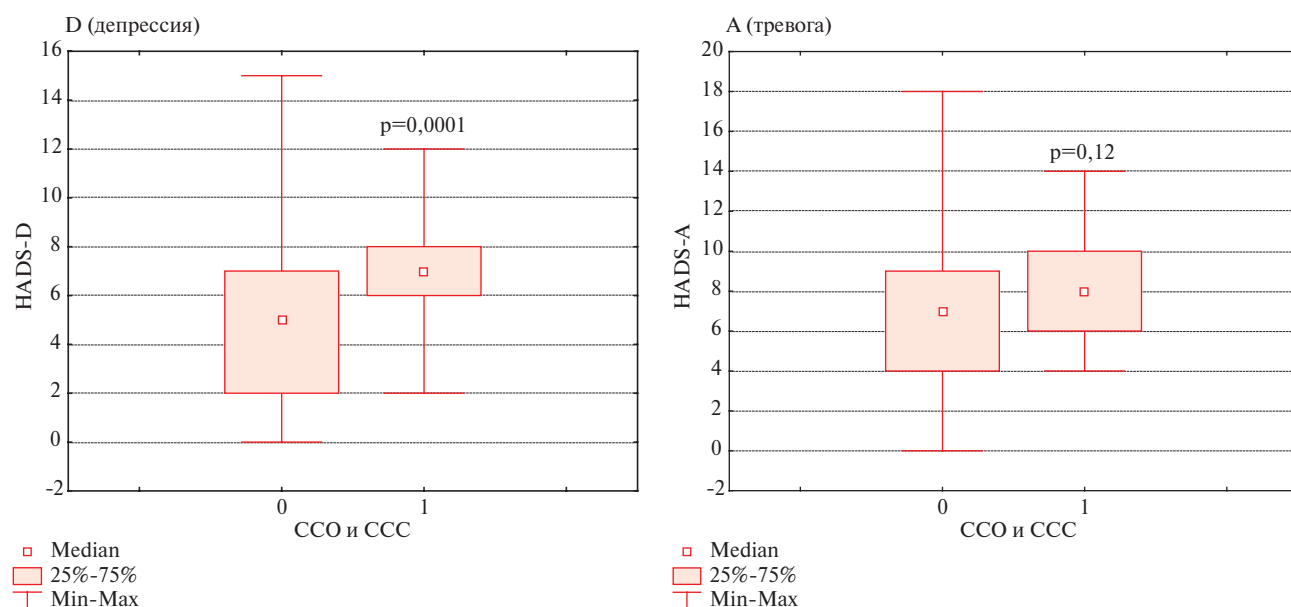


Рис. 1 Исходный психологический статус у пациентов, перенесших (CCO+) и не перенесших (CCO-) CCO + CCC по данным 10-летнего наблюдения.

Примечание: CCO — сердечно-сосудистые осложнения, CCC — смерть по сердечно-сосудистым причинам.

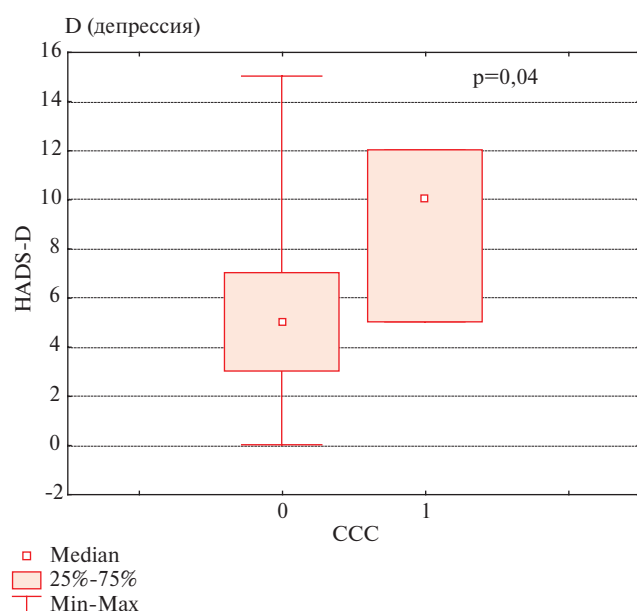


Рис. 2 Исходный уровень D (HADS — D) умерших по сердечно-сосудистым причинам (1) и выживших (0) пациентов.

расцениваемого как “субклиническая тревога”. По значениям уровней A (>7) и D (>6) был сформирован интегральный признак, объединяющий эти шкалы.

Для проведения анализа выживаемости пациенты были разделены на две группы. В первую включались те лица, у которых значения как A, так и D по шкале HADS не превышали отрезных значений, во вторую — все остальные. У лиц с D >6 и/или A >7 шанс возникновения CCO или CCC возрастает в ~5 раз по сравнению с пациентами с отсутстви-

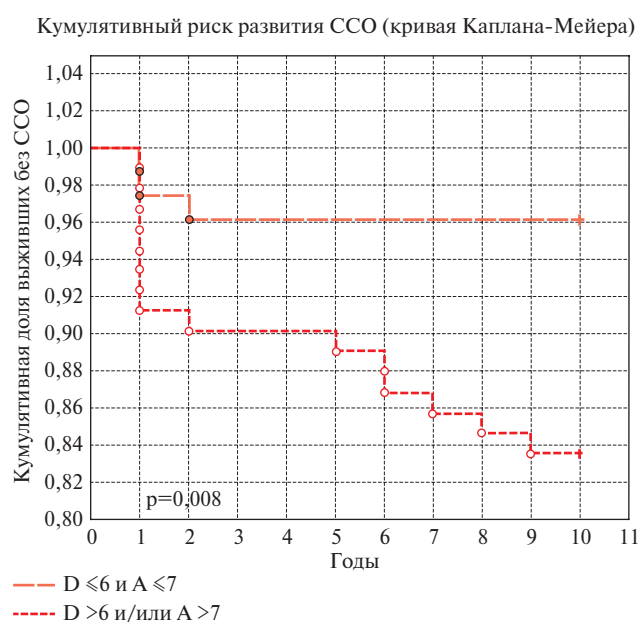


Рис. 3 Кумулятивный риск развития CCO в зависимости от их психологического статуса (кривая Каплана-Мейера).

Примечание: CCO — сердечно-сосудистые осложнения, A — Anxiety (тревога), D — Depression (депрессия).

ем психологических проблем — ОШ 4,9 (1,4-17,9). Причем кривые Каплана-Мейера, отражающие время, свободное от осложнений, начали расходиться уже через год наблюдения (p=0,008) (рисунок 3). Поправка на пол и возраст не проводилась в связи с тем, что сравниваемые группы по этим параметрам не различались.

С целью разработки алгоритма оценки вероятности развития CCO у больных низкого/уме-

I. Дислипидемия ≥ 2 параметров отличаются от нормы (ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ)

II. + САД > 130 мм рт.ст.

III. + D > 6 и/или A > 7

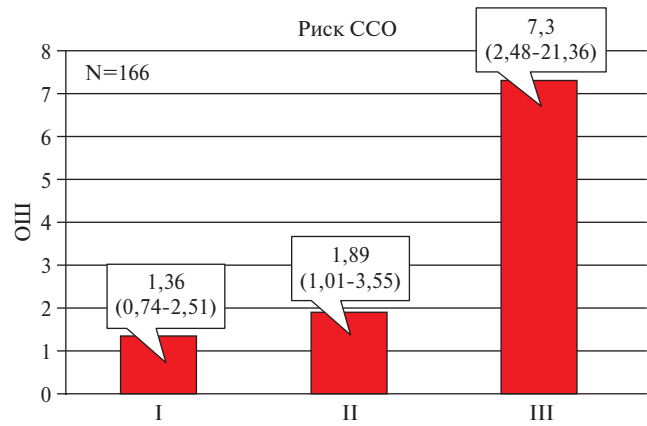
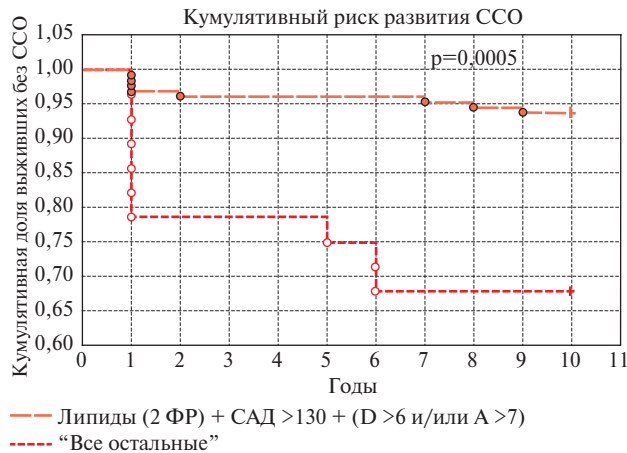


Рис. 4 Алгоритм стратификации риска развития ССО у больных с риском по SCORE $< 5\%$.

Примечание: ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — липопротеидов низкой плотности, A — Anxiety (тревога), D — Depression (депрессия).

ренного риска провели многофакторный анализ предикторов развития ССО у больных с риском по SCORE $< 5\%$ (рисунок 4). Как показал анализ, нарушение у таких пациентов двух и более параметров липидного спектра (ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л и ХС ЛВП $< 0,9$ ммоль/л, ТГ $> 1,5$ ммоль/л) увеличивало 10-летний риск ССО на 36%, однако изменения не достигли статистической значимости. При выявлении на приеме у этого пациента САД, соответствующего критериям "высоконормального" или повышенного АД (САД > 130 мм рт.ст.), риск ССО увеличивается уже достоверно, на 89%. У пациентов с нарушением двух и более параметров липидного спектра, САД > 130 мм рт.ст. и наличием D и/или A, даже субклинических (отрезные значения приведены выше) вероятность развития ССО (включая ССС) увеличивается в более чем в 7 раз — ОШ 7,28 (95% ДИ: 2,48-21,36).

Среди 19 больных, у которых отсутствовали все рассматриваемые в модели ФР, не было ни одного, перенесшего ССО за 10 лет наблюдения. В подгруппах пациентов с 1 или 2 ФР, ССО перенесли по 4 человека (8,3% и 7,2%, соответственно), в подгруппе пациентов со всеми 3 ФР — 9 (32,4%) человек ($p=0,001$).

Обсуждение

В ходе телефонных контактов удалось получить данные напрямую или, в случае смерти пациента, через их родственников у 166 пациентов, что составило 86% пациентов, проходивших анкетирование в 2009г. Число конечных точек за 10 лет наблюдения

было, как и прогнозировалось, невелико. Тем не менее, те или иные ССО за 10 лет получили $\sim 10\%$ больных. Фатальные осложнения произошли у 1,8% (что соответствовало ожидаемым величинам), а ИБС впервые была диагностирована у 6,7% участников исследования. Небольшое количество конечных точек не позволило проанализировать предикторы каждой из них по отдельности. Однако мощности исследования хватило для анализа предикторов развития комбинированной конечной точки (ССО).

Когорта больных, включенных в исследование, была достаточно однородна по степени выраженности "классических" ФР, заведомо невысокой, что объясняет отсутствие их влияния на прогноз. В такой ситуации рельефно выделяется роль психологических факторов. Для их оценки была использована шкала HADS, разработанная Zigmond AS и Snaith RP еще в 1983г [5]. Это шкала представляет оптимальной для использования в условиях амбулаторного приема врачами общей практики, терапевтами, кардиологами в связи с ее краткостью, простотой и удобством как заполнения, так и интерпретации. В свое время она была создана, апробирована и рекомендована к использованию именно как экспресс-скрининг уровня A и D в условиях общемедицинской практики, а не психиатрического приема [5].

При однофакторном анализе единственным фактором, из изученных авторами, влияющим на риск ССО, оказался уровень D по шкале HADS. Причем в настоящем исследовании речь идет именно о субклинической D, поскольку клинически выраженная D, т.е. на уровне диагноза, была только

у 3,6% пациентов. Роль D как ФР ССО доказана целым рядом проспективных исследований различной продолжительности и мощности; причем длительность некоторых из них составляла ≥ 30 лет [2-4, 6-8]. Выявление при включении в исследование признаков D ассоциировалось, независимо от “классических” ФР, с увеличением риска развития ИБС от 1,5 до 4,5 раз, причем эффект был “дозозависимым”: чем выше был уровень D, согласно используемым шкалам, тем выше был риск ИБС [6-8]. Влияние даже однократного депрессивного эпизода сохранялось >40 лет [4]. У мужчин среднего возраста симптомы D по шкале BDI (Beck Depression Inventory) увеличивали сердечно-сосудистый риск в 2,9 раз, по сравнению с расчетным по шкале SCORE и в 2,2 раза по сравнению с Фремингемской шкалой. Для женщин эти показатели были 1,4 и 1,3, соответственно [9].

В другом большом популяционном исследовании D по данным 10-летнего наблюдения увеличивала относительный риск смерти для мужчин 44-45 лет, как по всем причинам, так и ССС, на 52% ($p < 0,01$). Вклад D был выше, чем вклад ожирения и дислипидемии, хотя и ниже, чем курения, АГ и сахарного диабета [10]. Интересно, что в настоящем исследовании уровень D оказывал влияние на 10-летний прогноз, несмотря на очень небольшую долю участников с клинически выраженной D. Отрезная точка оказалась даже немного ниже “официального” уровня субклинической D (6 баллов по сравнению с ≥ 7 , как указывается в ключе к шкале). Тем важнее активно выявлять таких пациентов методом анкетирования. Не являясь пациентами психиатра, они, как выяснилось, требуют внимания кардиолога. В то же время, у одной из умерших больных D была 12 баллов (клинически выраженная), а медиана D у больных, перенесших ССС, оказалась равной 10,0 (рисунок 2).

Что касается A, то сведения о ее влиянии на возникновение и течение ССЗ весьма противоречивы. С одной стороны, по данным 7-летнего наблюдения, риск развития ОИМ был выше у пациентов не только с D (ОШ 1,39), но и с паническими атаками (ОШ 1,43), “неуточненными тревожными расстройствами” (ОШ 1,34), и посттравматическим расстройством (ОШ 1,25) без клинической симптоматики D. Модели были скорректированы с учетом различных ФР ОИМ и социально-демографических факторов [11]. В большом Швейцарском когортном исследовании (50 тыс. юношей призывного возраста) [12] наличие тревожной симптоматики повышало риск ИБС по данным почти 40-летнего наблюдения в >2 раза, а ОИМ в 2,5 раза, независимо от всех “классических” ФР. В других, таких же масштабных исследованиях, влияние A, выявленное при однофакторном анализе, нивелировалось при включении в модель “классических” ФР [11, 13, 14]. Мало того, в некоторых работах, вопреки ожиданию, влияние A оказалось позитивным. Так,

в проспективном когортном исследовании с участием ~ 5 тыс. пациентов было продемонстрировано снижение общей смертности у тревожных пациентов на 23% в общей группе и на 26% в подгруппе больных ИБС за 5 лет наблюдения [15]. По данным еще одного исследования [16] текущее тревожное расстройство снижало 10-летний риск ССС — ОШ 0,58 (95% ДИ: 0,38-0,90), у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, тогда как D ожидаемо увеличивала его на 57%. Эти парадоксальные результаты, можно объяснить более ранней и частой обращаемостью к врачам и большей приверженностью терапии больных с тревожными расстройствами [17]. В настоящем исследовании A не оказывала самостоятельного влияния на прогноз, но усугубляла влияние D. Пациенты, не имеющие ни субклинической A, ни субклинической D, т.е. пациенты с благоприятным психологическим статусом, имели риск ССО и ССС в ~ 5 раз ниже, чем лица с такими психологическими проблемами.

Сочетание “классических” и “новых” ФР демонстрирует кумулятивный эффект в плане повышения вероятности ССО у больных с риском ССС по SCORE $< 5\%$. Такой комплексный подход представляется наиболее перспективным. В недавно опубликованном исследовании [18] описана попытка “перекалибровки” шкалы SCORE для восточноевропейских стран с добавлением семи поведенческих и психосоциальных ФР: образования, занятости, семейного положения, D, индекса массы тела, физической активности и использования антигипертензивных препаратов. Это модель позволила улучшить прогнозирование ССС, при этом преимущества рекласификации были наибольшими у участников с промежуточным риском, который, как выяснилось, исходно недооценивался. Однако использование столь большого числа факторов, может затруднить работу врача первичного звена, к которому, прежде всего, и обращаются такие пациенты.

Сочетание таких “классических” ФР, как дислипидемия и повышение САД с субклиническими A и/или D увеличивает риск у таких больных более чем в 7 раз. Под дислипидемией в представленной модели подразумевают нарушения не одного, а двух и более параметров, пусть и не очень выраженных. Необходимо подчеркнуть, что речь идет о “высоконормальном” АД: значимо уже повышение его уровня >130 мм рт.ст. Таким образом, для вычленения из общей популяции больных с более высоким индивидуальным риском предлагается использовать только 2 дополнительных фактора: A и D, уровень которых определяется при заполнении простейшей анкеты.

Ограничения исследования. Исследование имело несколько ограничений. Прежде всего, это небольшое количество больных. Согласно протоколу “Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ССЗ,

связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях ЗАО г. Москвы”, в субисследовании с анкетированием HADS участвовало не более четверти больных. В дальнейшем планируем провести более масштабное исследование, направленное на оценку влияния именно психологических факторов на прогноз больных низкого/умеренного риска ССО. Второе, в рамках настоящего исследования невозможно было оценить наличие и характер терапии, получаемой пациентами.

Заключение

По данным 10-летнего наблюдения ССО наблюдаются у 10,2% пациентов с исходно низким или умеренным риском ССС (SCORE <5%). Для своевременного выявления таких больных следует одновременно учитывать не только “классические”, но и “новые” ФР, которые демонстрирует кумулятивный эффект в плане повышения веро-

ятности развития ССО. Сочетание таких “классических” ФР, как дислипидемии и повышение САД >130 мм рт.ст., с “новыми” ФР: D, даже субклинической, и/или А, увеличивало риск развития ССО у больных в 7,3 раза. Таким образом, новый подход к выявлению больных с более высоким риском ССО, чем это считалось ранее, включающий использование комбинации простых и недорогих методов (определение липидного профиля крови, измерение АД и заполнение опросника HADS) позволит точнее выявлять ту когорту больных, которые нуждаются в более тщательном наблюдении и, возможно, лечении. Однако для подтверждения значимости выявленных ассоциаций требуется проведение более масштабных исследований.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание НИРАААА-А18-118022290081-0).

Литература/References

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpu S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. Pogossova GV. Depression — a Risk Factor for Coronary Heart Disease and a Predictor of Coronary Death: 10 Years of Scientific Research. *KARDIOLOGIIA*. 2012; 12:4-11. (In Russ.) Поросова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ИБС. *Кардиология*. 2012;12:4-11.
3. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 2000;102:1773-9. doi:10.1161/01.CIR.102.15.1773.
4. Ford DE, Mead LA, Chang PP, et al. Depression predicts cardiovascular disease in men: the Precursors Study. *Arch Intern Med*. 1998;158(13):1422-6. doi:10.1001/archinte.158.13.1422.
5. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.
6. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *Arch Intern Med*. 2000;160:1261-8. doi:10.2165/00023210-200216020-00004.
7. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, et al. Risk of Coronary Heart Disease Events Over 15 Years among Older Adults with Depressive Symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:721-9. doi:10.1097/JGP.0b013e3181faee19.
8. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:757-63. doi:10.1002/gps.1735.
9. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Vanhala M. Depressive symptoms and 10-year risk for cardiovascular morbidity and mortality. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(6):834-9. doi:10.3109/15622975.2010.486842.
10. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, et al. for the KORA Investigators. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for allcause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017;257:224-31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003.
11. Scherrer JF, Chrusciel T, Angelique Zeringue A, et al. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *Am Heart J*. 2010;159:772-9. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.033.
12. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:31-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034.
13. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005;111:480. doi:10.1161/01.CIR.0000153813.64165.5D.
14. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 1994;89:1992-7. doi:10.1161/01.cir.89.5.1992.
15. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72:9-15. doi:10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0.
16. Ivanovs R, Kivite A, Ziedonis D, et al. Association of Depression and Anxiety With the 10-Year Risk of Cardiovascular Mortality in a Primary Care Population of Latvia Using the SCORE System. *Front Psychiatry*. 2018;9:276. doi:10.3389/fpsy.2018.00276.
17. Ageev FT, Fofanova TV, Deev AD. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients With Arterial Hypertension *KARDIOLOGIIA*. 2009;1(49):30-3. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2009;1(49):30-3.
18. Tillmann T, Läll K, Dukes O, Veronesi G, et al. Development and validation of two SCORE - based cardiovascular risk prediction models for Eastern Europe: a multicohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3325-33. doi:10.1093/eurheartj/ehaa571.

Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Галус А. С., Шанина А. Р.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Оценить влияние генетических и негенетических факторов на риск развития неблагоприятного исхода в течение однолетнего наблюдения у высоко приверженных лекарственной терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включено 250 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИМ в период 01.09.2018-01.05.2019гг и имеющих потенциально высокий уровень приверженности к лекарственной терапии. Через 12 мес. после ИМ у пациентов оценивали приверженность к лекарственной терапии и влияние генетических и негенетических факторов на прогноз заболевания.

Результаты. В течение 12 мес. после ИМ 70 (28,0%) пациентов перенесли комбинированную конечную точку: смерть от всех причин, ИМ, мозговой инсульт и незапланированную реваскуляризацию коронарного русла. К факторам, увеличивающим риск достижения комбинированной конечной точки, относились: не-Q-ИМ — относительный риск (ОР)=2,63; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,63-4,25 ($p=0,001$); фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$ — ОР=2,03; 95% ДИ: 1,17-3,50 ($p<0,0001$); генотипы GA+AA гена CYP2C19 — ОР=1,58; 95% ДИ: 1,06-2,37 ($p<0,00001$).

Заключение. Результаты исследования позволяют выделить пациентов, имеющих высокий риск неблагоприятного исхода: пациентов с не-Q-ИМ, с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, с генотипами GA и AA гена CYP2C19.

Ключевые слова: ген CYP2C19, полиморфизм генов, прогноз, не-Q-ИМ, высокая приверженность.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT04424368 (ClinicalTrials.gov).

Поступила 06/01-2021

Получена рецензия 31/01-2021

Принята к публикации 05/04-2021



Для цитирования: Переверзева К. Г., Якушин С. С., Галус А. С., Шанина А. Р. Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2773. doi:10.15829/1728-8800-2021-2773

Genetic and nongenetic factors in assessing the prognosis of patients after myocardial infarction with high medical adherence

Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Galus A. S., Shanina A. R.
I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. During one-year follow-up, to assess the effect of genetic and nongenetic factors on the risk of poor outcomes in patients after myocardial infarction (MI) with high medical adherence.

Material and methods. The study included 250 patients admitted to the hospital due to MI in the period from September 1, 2018 to May 1, 2019 and with a potentially high medical adherence. Twelve months after MI, patients were assessed for adherence to therapy and the effect of genetic and nongenetic factors on the patient prognosis.

Results. Within 12 months after MI, 70 (28,0%) patients had a composite endpoint: all-cause death, MI, cerebral stroke, and nonelective coronary revascularization. There were following factors increasing the risk of composite endpoint: non-Q-wave MI (relative risk (RR), 2,63; 95% confidence interval (CI): 1,63-4,25 ($p=0,001$); left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$ — RR, 2,03; 95% CI: 1,17-3,50 ($p<0,0001$); CYP2C19 GA/AA genotype (RR, 1,58; 95% CI: 1,06-2,37 ($p<0,00001$)).

Conclusion. The study results allow identifying patients with a high risk of poor outcome: patients with non-Q-wave MI, left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$, and CYP2C19 GA/AA genotype.

Keywords: CYP2C19 gene, gene polymorphism, prognosis, non-Q-wave MI, high adherence.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT04424368 (ClinicalTrials.gov).

Pereverzeva K. G.* ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Galus A. S. ORCID: 0000-0002-6328-1044, Shanina A. R. ORCID: 0000-0001-8292-7907.

*Corresponding author: pereverzevakg@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pereverzevakg@gmail.com

Тел.: +7 (920) 994-55-58

[Переверзева К. Г.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Галус А. С. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6328-1044, Шанина А. Р. — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8292-7907].

Received: 06/01-2021

Revision Received: 31/01-2021

Accepted: 05/04-2021

of patients after myocardial infarction with high medical adherence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2773. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2773

For citation: Pereverzeva K. G., Yakushin S. S., Galus A. S., Shani-na A. R. Genetic and nongenetic factors in assessing the prognosis

БАБ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КОП-25 — количественный опросник приверженности, ЛЖ — левый желудочек, МИ — мозговой инсульт, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС_{бн}ST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКС_пST — ОКС с подъемом сегмента ST, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, *ADRB1* — ген адренорецептора бета-1, *AGT* — ген ангиотензиногена, *CYP2C19* — ген цитохрома P450 семейства 2 под-семейства C номер 19, *LPL* — ген липопротеинлипазы, RR — относительный риск.

Введение

В последние годы в Российской Федерации наблюдается положительная динамика снижения заболеваемости и смертности пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), но при этом показатель смертности пациентов от повторного ИМ остается высоким [1], несмотря на то, что основные лечебные мероприятия при ведении таких пациентов направлены преимущественно на профилактику повторных сосудистых событий. Степень приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций в настоящее время возросла, а вопросам приверженности лечению пациентов и методам ее увеличения уделяется большое внимание [2, 3]. Таким образом, высокие показатели смертности от повторного ИМ в значительной степени могут быть связаны с генетически детерминированной лекарственной устойчивостью [4], обусловленной полиморфизмом генов, которые в совокупности с негенетическими факторами риска неблагоприятного прогноза и определяют неблагоприятный исход.

Вклад генетических и негенетических факторов в развитие повторного ИМ в современных реалиях целесообразно оценивать только у пациентов, высоко приверженных к лекарственной терапии. С одной стороны, это обусловлено тем, что приверженность к лекарственной терапии, сохраняющаяся в течение длительного периода наблюдения, во многом определяет прогноз и эффективность применения лекарственных препаратов. А с другой стороны — тем, что число пациентов, даже среди перенесших ИМ, которые в течение длительного времени привержены лечению, невелико и по данным ряда авторов составляет ≤45% [5, 6]; соответственно, проанализировать у них причину возможной неэффективности лекарственной терапии крайне затруднительно.

В настоящем исследовании для оценки уровня потенциальной приверженности использовался количественный опросник приверженности (КОП-25), позволяющий оценить такие компоненты приверженности как “приверженность к лекарственной терапии”, “приверженность к медицинскому сопровождению”, “приверженность к модификации образа жизни” и интегральный по-

казатель “приверженность к лечению” [7]. Согласно данному опроснику, “для всех показателей приверженности уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как “низкий”, 51-75% — “средний”, >75% — “высокий” [7]. В настоящее исследование включали пациентов с высоким уровнем приверженности к лекарственной терапии.

Выбор анализируемых полиморфизмов генов базировался на литературных данных о связи их с метаболизмом лекарственных препаратов, улучшающих прогноз [8-10].

Цель исследования — оценить влияние генетических и негенетических факторов на риск развития неблагоприятного исхода в течение однолетнего наблюдения у высоко приверженных лекарственной терапии пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В проспективное, одноцентровое исследование включали пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ИМ (из них у 179 (71,6%) пациентов Q-ИМ) в период с 01.09.2018 по 01.5.2019гг.

Пациентов включали в исследование при условии подписания информированного согласия и при наличии у них высокого уровня потенциальной приверженности к лекарственной терапии, определяемой по КОП-25 [7], заполняемому пациентом на момент включения. Критериями исключения в исследование являлись:

- абсолютные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ), статинов, антиагрегантов;
- психические заболевания;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами;
- низкая и средняя потенциальная приверженность лекарственной терапии по данным опросника КОП-25.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

В исследование включено 250 пациентов, из них 179 (71,6%) — с Q-ИМ, мужчин — 172 (68,9%), медиана возраста — 62,8 (54,7; 71,4) года. Все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут., иАПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии.

Всем пациентам методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата “SNP-ЭКСПРЕСС” (НПФ “Литех”, Россия) определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене ангиотензиногена (*AGT*), Arg389Gly и Ser49Gly в гене

Таблица 1

Особенности течения инфаркта миокарда и ведения пациентов
в остром периоде ИМ среди достигших и не достигших ККТ

Показатель	ККТ+, % от n=70 (абс. знач.)	ККТ-, % от n=180 (абс. знач.)	p
Рецидивирующее течение	1,4 (1)	2,2 (4)	0,51
ОКСпST	61,4 (43)	63,9 (115)	0,71
ОКСбпST	38,6 (27)	36,1 (65)	
Q-ИМ	54,3 (38)	78,3 (141)	0,0002
не-Q-ИМ	45,7 (32)	21,7 (39)	
ОКСпST + ЧКВ	38,6 (27)	58,9 (106)	0,004
ОКСбпST + ЧКВ	12,9 (9)	18,9 (34)	0,34
ОКСбпST без ЧКВ	25,7 (18)	17,2 (31)	0,13
ЧКВ вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ	51,4 (36)	77,8 (140)	<0,0001
Отсутствие данных за атеросклероз КА при КАГ	5,5 (4)	1,11 (2)	0,054
ТЛТ при ОКС с подъемом	17,1 (12)	17,2 (31)	0,98
Отсутствие вмешательства (ЧКВ и/или ТЛТ) вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ	34,3 (24)	21,7 (39)	0,04
ОКСпST без реперфузии	5,7 (4)	3,9 (7)	0,37
ИМ передней стенки ЛЖ	61,4 (43)	50,6 (91)	0,12
ИМ нижней стенки ЛЖ	37,2 (26)	45,0 (81)	0,36
Неуточненный ИМ	1,4 (1)	4,4 (8)	0,07
Killip ≥II	31,6 (4)	28,9 (52)	0,69
Нарушения ритма и проводимости	2,9 (2)	6,7 (12)	0,19
Аневризма ЛЖ	5,7 (4)	7,78 (14)	0,40
Синдром Дресслера	1,4 (1)	1,7 (3)	0,68

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКСпST — ОКС с подъемом сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 2

Сравнение показателей эхокардиографии
у пациентов, достигших и не достигших ККТ

Показатель	ККТ+	ККТ-	p
АО, см	3,7 (3,3; 4,0)	3,5 (3,3; 3,7)	0,10
ЛП, см	4,2 (3,9; 4,6)	4,0 (3,8; 4,4)	0,04
КДР, см	5,8 (5,2; 6,0)	5,5 (5,1; 5,9)	0,04
КСР, см	4,3 (3,8; 4,8)	3,9 (3,6; 4,4)	0,003
ТМЖП, см	1,3 (1,1; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,43
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,2)	0,92
ФВ, %	47,0 (43,0; 52,0)	52,0 (46,0; 59,8)	0,001

Примечание: АО — аорта, КДР — конечный диастолический размер, ККТ — комбинированная конечная точка, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

адренорецептора бета-1 (*ADRB1*), Ser447Ter в гене липопротеинлипазы (*LPL*) и Leu28Pro в гене аполипопротеина Е, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене цитохрома P450 семейства 2 подсемейства С номер 19 (*CYP2C19*). Через 12 мес. от момента включения на каждого пациента собирали сведения о перенесенных ими за это время ИМ, мозговых инсультах (МИ), экстренных сердечно-сосудистых вмешательствах и случаях смерти, которые были объединены в комбинированную конечную точку (ККТ). В тех случаях, когда пациент переносил два и более события,

объединённых в ККТ, для оценки прогностических факторов было взято только одно (первое по времени наступления) событие. Через 12 мес. наблюдения были получены сведения обо всех включённых в исследование пациентах, таким образом, полнота охвата наблюдением составила 100%. Все пациенты из числа выживших (n=221) через 12 мес. от момента включения были приговорены к лекарственной терапии.

Для статистической обработки материала использовали программы Microsoft Excel 2010 и StatsoftStatistica10.0. Данные представлены в виде частот (%).

Распределение всех признаков отличалось от нормального. Количественные признаки описывались медианой и нижним и верхним квартилями.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, по качественным — с использованием критериев χ^2 (хи-квадрат) по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера.

С целью анализа смертельных исходов использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. При этом в случаях, когда в ходе многофакторного анализа фактор сохранял свое влияние на время наступления исхода, для него рассчитывали относительный риск (RR) и его 95% доверительный интервал (ДИ). За статистически значимые принимались различия $p < 0,05$.

Определение сопоставимости распределения генотипов изучаемых полиморфных генов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводили путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга с по-

Таблица 3

Данные о распределении генотипов и частоте аллелей анализируемых генов

Генотип/Аллель	ККТ+, % от n=70 (абс. знач.)	ККТ-, % от n=180 (абс. знач.)	p
<i>AGT</i> (Thr174Met)			
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	-
Thr	82,9 (116)	80,6 (290)	0,55
Met	17,1 (24)	19,4 (70)	
<i>AGT</i> (Met235Thr)			
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37
Met	51,4 (72)	51,4 (185)	0,99
Thr	48,6 (68)	48,6 (175)	
<i>ADRB1</i> (Ser49Gly)			
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11
Ser	82,9 (102)	82,0 (269)	0,79
Gly	17,1 (24)	18,0 (59)	
<i>ADRB1</i> (Arg389Gly)			
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22
Arg	70,7 (99)	77,2 (278)	0,13
Gly	29,3 (41)	22,8 (982)	
<i>APOE</i> (Leu28Pro)			
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)	
Leu	98,6 (138)	98,3 (354)	0,60
Pro	1,4 (2)	1,7 (6)	
<i>LPL</i> (Ser447Ter)			
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)	
Ser	96,4 (135)	91,7 (330)	0,04
Ter	3,6 (5)	8,3 (30)	
<i>CYP2C19</i> (G681A)			
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63
G	82,9 (116)	89,4 (322)	0,04
A	17,1 (24)	10,6 (38)	
<i>CYP2C19</i> (Trp212TeCr)			
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)	
Trp	95,7 (134)	93,6 (337)	0,14
Ter	4,3 (12)	6,4 (17)	

Примечание: ККТ — комбинированная конечная точка.

мощью доступного в on-line режиме программного обеспечения <http://ihg2.helmholtzmuenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга наблюдалось для полиморфизмов гена — *ADRB1* (Ser49Gly) и *AGT* (Thr174Met).

Результаты

В течение одного года наблюдения из 250 пациентов от всех причин умерло 29 (11,6%) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин — 25 (86,2%) пациентов. У 9 (3,6%) пациентов случился

Таблица 4

RR и 95% ДИ для факторов, независимо влияющих на частоту развития ККТ

Показатель	RR	95% ДИ	p
Генотип GG гена <i>CYP2C19</i>	0,43	0,26-0,72	0,001
Генотипы GA+AA гена <i>CYP2C19</i>	1,58	1,06-2,37	0,001
не-Q-ИМ	2,63	1,63-4,25	<0,0001
ФВ ЛЖ ≤35%	2,03	1,17-3,50	<0,00001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск.

нефатальный ИМ, у 5 (2,0%) пациентов — нефатальный МИ. У 27 (10,8%) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 70 (28,0%) пациентов перенесли ККТ.

Данные о пациентах были проанализированы в отношении клинико-анамнестических данных и профиля сопутствующей патологии — возраста, пола, фактов курения и употребления алкоголя, отягощенной наследственности, частоте ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, ишемической болезни сердца в анамнезе, стадий и функциональных классов хронической сердечной недостаточности, форм фибрилляции предсердий, заболеваний опорно-двигательного аппарата, легких, почек, патологии желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы.

Пациенты, у которых зарегистрированы события, составляющие ККТ, по сравнению с теми, у кого событий не было, были старше — 64,7 (57,3; 76,0) vs 61,5 (53,9; 69,7) года ($p=0,047$), реже курили — 32,9 vs 47,8%, соответственно ($p=0,03$). Они чаще страдали ожирением: в 70,0 vs 14,4% случаев, соответственно ($p<0,0001$) и реже имели гипертоническую болезнь: в 62,9 vs 91,7% случаев, соответственно ($p<0,0001$). Заболевания желудочно-кишечного тракта также реже встречались у пациентов с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, по сравнению с пациентами, не достигшими ее: в 10,0% и 32,2% случаев, соответственно ($p=0,0001$).

Особенности течения референсного ИМ и тактики ведения пациентов с референсным ИМ представлены в таблице 1.

В ходе исследования были проанализированы структурные, объемные и функциональные показатели эхокардиографии обеих групп пациентов. Результаты анализа представлены в таблице 2. Статистически значимые различия были получены в отношении наличия легочной гипертензии: среди пациентов с зарегистрированными событиями, относящимися к ККТ, она встречалась в 37,1% ($n=26$) случаев, среди пациентов без событий — в 24,4% ($p<0,0001$), регургитации I степени на трикуспидальном клапане, которая встречалась в 28,6 и 42,2% случаев, соответственно ($p=0,046$), регургитации II степени на аортальном клапане — в 34,3 и 20,0% ($p=0,009$).

При анализе лабораторных показателей (уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови, креатинфосфокиназы, высокочувствительного тропонина I, общего билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, креатинина, гемоглобина и лейкоцитов) статистически значимые различия были получены только для уровня креатинина сыворотки крови: для пациентов с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, уровень креатинина сыворотки крови составил 102,5 (84,0; 118,5) мкмоль/л, для пациентов без событий — 93,0 (81,5; 106,0) мкмоль/л ($p=0,02$).

Что касается полиморфизма генов, то между пациентами с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, и без таковых наблюдалась статистически значимая разница по частоте встречаемости генотипов и частоте аллелей гена *CYP2C19* (G681A) и *LPL* (Ser447Ter). Данные о распределении генотипов и частоте аллелей анализируемых генов представлены в таблице 3.

В дальнейшем все параметры, значимо различающиеся между обеими группами пациентов, включались в однофакторный регрессионный анализ, а при выявлении связи со временем наступления исхода ($p<0,05$) в многофакторный анализ, по результатам которого для факторов, влияющих на прогноз, был рассчитан RR и его 95% ДИ (таблица 4).

Таким образом, к факторам, увеличивающим риск развития неблагоприятного исхода, относятся: не-Q-ИМ — RR 2,63; 95% ДИ: 1,63-4,25 ($p=0,001$), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ≤35%, а также генотипы GA + AA гена *CYP2C19* — RR 2,03; 95% ДИ: 1,17- 3,50 ($p<0,0001$) и RR 1,58; 95% ДИ: 1,06-2,37 ($p<0,00001$), соответственно.

К факторам, уменьшающим риск развития неблагоприятного исхода, относится генотип GG гена *CYP2C19* — RR 2,33; 95% ДИ: 1,39-3,85 ($p=0,001$).

В отношении всех других изучаемых полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом БАБ, статинов и иАПФ статистически значимой разницы не получено.

Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, в частности, по увеличению риска небла-

гоприятного исхода при не-Q-ИМ, сопоставимы с данными других исследований и авторов. Например, у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включённых в российский регистр “РЕКОРД-3”, “сумма событий смерть, ИМ, МИ, срочное вмешательство за 12 мес. после выписки из стационара при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) составила 9,5%, а при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — 16,3% ($p=0,0027$). В этом регистре также различалась частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 12 мес. после ОКС. Она составила 4,8% при ОКСпST и 10,5% при ОКСбпST ($p=0,0012$)” [11]. Отсутствие статистически значимой разницы в общем числе летальных исходов (18,3% при ОКСпST и 14,2% при ОКСбпST; $p=0,077$), сумме событий: смерть, ИМ, МИ (21,4% при ОКСпST и 18,9% при ОКСбпST; $p=0,32$) за 12 мес. от начала ОКС, по-видимому, обусловлено бóльшим вкладом госпитальной летальности и неблагоприятных событий во время госпитализации при ОКСбпST [11], что неоднократно подтверждалось и в других работах. Например, в обзорной статье Ганюкова В. И. и др., основанной на данных регистров ОКС, отмечается, что госпитальная летальность среди пациентов с ОКСбпST ниже, чем при ОКСпST, а смертность в отдаленном периоде — выше [12]. Данный факт потенциально может быть связан с меньшей частотой выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), как единственно возможного метода восстановления адекватного кровотока при не-Q-ИМ. В настоящем исследовании тромболитическая терапия и/или ЧКВ при Q-ИМ были проведены 83,2% пациентам, а ЧКВ при не-Q-ИМ — 53,5% ($p<0,0001$). При этом при многофакторном анализе данный параметр утратил свою статистическую значимость по влиянию на частоту регистрации событий, объединенных в ККТ. Поэтому, с учетом данных литературы, можно предположить, что на частоту развития неблагоприятных событий у пациентов с не-Q-ИМ, по аналогии с пациентами с Q-ИМ, влияют не только факт выполнения, но и время до проведения ЧКВ, и полнота реваскуляризации, и особенности ведения в постинфарктном периоде [13, 14].

Негативное влияние уменьшения ФВ ЛЖ на частоту развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ, полученное в настоящем исследовании, также согласуется с результатами других работ [15, 16].

Что касается аллельных вариантов гена *CYP2C19**1/*2 и *CYP2C19**2/*2, то проводившиеся ранее исследования не дают однозначного ответа об их влиянии на летальность пациентов с ИМ [17, 18]; ряд исследователей сходятся во мнении, что “у носителей минорного аллеля (*CYP2C19**2) на фоне лечения клопидогрелом отмечается увеличение частоты

ИМ, МИ и риска тромбоза стента по сравнению с лицами, не являющимися носителями данного аллеля” [19]. В представленной работе носительство данного аллеля также повышало риск развития ККТ, которая включала в себя смерть от всех причин, ИМ, МИ и экстренную реваскуляризацию коронарных артерий. Однако на основании накопленных к настоящему времени данных, рутинное клиническое генотипирование больных, перенесших ЧКВ, на нефункционирующие аллели *CYP2C19* не рекомендуется вследствие отсутствия данных проспективных наблюдений [20]. Более того, недавно закончившееся крупное рандомизированное исследование TAILOR-PCI (Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention), целью которого было определить влияние генотипически ориентированной стратегии выбора перорального ингибитора $P2Y_{12}$ на ишемические исходы у носителей *CYP2C19**2 и *3 после ЧКВ среди 5302 рандомизированных пациентов (82% имели ОКС и 18% — стабильную ишемическую болезнь сердца), показало, что генотипически ориентированный выбор перорального ингибитора $P2Y_{12}$ по сравнению с традиционной терапией клопидогрелом без генотипирования не привел к статистически значимой разнице в частоте регистрации событий, объединенных в ККТ (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ, тромбоз стента и тяжелая рецидивирующая ишемия) за 12 мес. наблюдения. Первичная конечная точка наступила у 4,0% носителей *CYP2C19**2 и *3 в группе генотип-ориентированной терапии и у 5,9% носителей *CYP2C19**2 и *3 в группе традиционной терапии через 12 мес. — RR 0,66; 95% ДИ: 0,43-1,02 ($p=0,06$). Среди всех рандомизированных пациентов первичная конечная точка наблюдалась у 4,4% в группе, ориентированной на генотип, и у 5,3% в обычной группе — RR 0,84; 95% ДИ: 0,65-1,07 ($p=0,16$) [21].

Вместе с тем в Российских клинических рекомендациях 2020г по “острому ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ” [22] и “ОКСбпST на ЭКГ” [23] возможность генотипирования рассматривается, и указывается, что “для прогнозирования сниженной лабораторной чувствительности к клопидогрелу возможно проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*” [22, 23]. На основании полученных нами результатов данную рекомендацию можно считать целесообразной, особенно в тех случаях, когда пациент не имеет медицинских противопоказаний к назначению тикагрелора или прасугрела, и выбор клопидогрела обоснован экономической составляющей, предпочтениями пациента и/или врача. Иными словами, в тех случаях, когда при планируемом назначении клопидогрела результаты генетического тестирования могут послужить основанием для назначения более эффективного препарата (тикагрелора или прасугрела),

который у пациентов с генотипами GA и AA гена *CYP2C19*, ассоциированными с неблагоприятными исходами, необязательно связанными с неэффективностью клопидогрела, может оказать больший положительный эффект. Таким образом, генотипирование по гену *CYP2C19* нужно не столько с целью прогнозирования неэффективности клопидогрела, сколько с целью прогнозирования возможного развития неблагоприятного исхода и принятия превентивных мер по его предотвращению (в частности, это выбор более эффективного ингибитора P2Y₁₂).

Несмотря на сходство полученных нами данных с результатами других исследований, значимой особенностью настоящего исследования является то, что все выявленные факторы риска неблагоприятного прогноза получены на выборке пациентов, которым в постинфарктном периоде не только была назначена оптимальная медикаментозная терапия, но которые были высоко приверженными лекарственной терапии.

Таким образом, даже среди высоко приверженных пациентов с ИМ, получающих оптимальную ме-

дикаментозную терапию, крайне пристального внимания заслуживают пациенты с не-Q-ИМ, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, генотипами GA и AA гена *CYP2C19*.

Ограничения исследования: ограничением исследования является небольшое число генов-кандидатов, включенных в оценку отдаленного прогноза у пациентов с ИМ, а также отсутствие контроля за эффективностью терапии в течение первого года наблюдения.

Заключение

Результаты проведенного исследования у больных, перенесших ИМ с высокой приверженностью лекарственной терапии, свидетельствуют о значимом негативном влиянии на частоту развития неблагоприятного исхода в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с ИМ не-Q-ИМ, генотипов GA+AA гена *CYP2C19*, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и позитивном влиянии генотипа GG гена *CYP2C19*.

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

Литература/References

- Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV, et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(11):22-6. (In Russ.) Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):22-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
- Kalinova YA, Filippov EV. Compliance and ways of its improvement in patients after transcatheter coronary intervention in acute coronary syndrome without elevation of ST segment. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):444-56. (In Russ.) Калинова Ю.А., Филиппов Е.В. Приверженность к лечению и пути ее повышения у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Науча молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):444-56. doi:10.23888/HMJ202083444-456.
- Ulanova NN, Yakovleva NV. Features of healthy-preserving behavior and adherence to treatment by doctors at different stages of professional development. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;1(23):102-8. (In Russ.) Уланова Н.Н., Яковлева Н.В. Особенности здоровьесберегающего поведения и приверженности лечению у врачей на разных этапах профессионального становления. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015;1(23):102-8.
- Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz Ursula, et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010;12(1):113-24. doi:10.2217/pgs.10.147.
- Pereverzeva KG, Yakushin SS, Loukianov MM, et al. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). *Kardiologiia*. 2020;60(10):66-72. (In Russ.) Перевеверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М. и др. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). *Кардиология*. 2020;60(10):66-72. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1264.
- Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Tukish OV. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):56-64. (In Russ.) Гагранеева А.А., Кузжелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):56-64. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.
- 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 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. *Обзоры литературы, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.
- Khokhlov AL, Yavorsky AN, Pozdnyakov NO, et al. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):45-52. (In Russ.) Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О. и др. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(1):45-52. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52.
- Zamakhina OV, Bunova SS, Usacheva EV, et al. The bisoprolol efficiency predictors in patients with stable angina after myocardial infarction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(5):68-73. (In Russ.) Замахина О.В., Бунова С.С., Уса-

- чева Е.В. и др. Предикторы эффективности бисопролола у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Медицинский Совет. 2019;(5):68-73. doi:10.21518/2079-701X-2019-5-68-73.
10. Kazakov RY, Checha OA, Mazerkina IA, et al. Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):43-51. (In Russ.) Казаков Р.Е., Чеча О.А., Муслимова О.В. и др. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):43-51. doi:10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51.
11. Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр "РЕКОРД-3". Российский кардиологический журнал. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
12. Ganyukov VI, Tarasov RS, Kochergin NA, et al. Percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome without ST segment elevation. Endovaskulyarnaya hirurgiya. 2016;3(1):19-5. (In Russ.) Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Кочергин Н.А. и др. Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Эндоваскулярная хирургия. 2016;3(1):19-5.
13. Maslennikova OM, Zakaryan NV, Ardashev VN, et al. Outcomes, complications and rehabilitation potential of percutaneous coronary intervention in different periods of acute myocardial infarction. Therapy. 2019;1(27):48-53. (In Russ.) Масленникова О.М., Закарян Н.В., Ардашев В.Н. и др. Исходы, осложнения и реабилитационный потенциал при выполнении чрескожного коронарного вмешательства в различные сроки острого инфаркта миокарда. Терапия. 2019;1(27):48-53. doi:10.18565/therapy.2019.1.48-53.
14. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Gracheva AI, et al. Post-myocardial infarction patients: a comparison of management by a physician and a cardiologist according to the REGATA register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2525. (In Russ.) Переверзева К.Г., Якушин С.С., Грачева А.И. и др. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пАциентов, перенесших инфарКТ миокарда). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2525. doi:10.15829/1728-8800-2020-2525.
15. Solodun MV, Aksent'ev SB, Nikiforov AA, et al. Evaluation of the influence of genetic factors on the long-term prognosis in patients who have suffered a myocardial infarction. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2016;25(3):31-6. (In Russ.) Солодун М.В., Аксентьев С.Б., Никифоров А.А. и др. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):31-6.
16. Garganeeva AA, Borel KN, Okrugin SA, et al. Left ventricular ejection fraction influence on the long-term prognosis of the patients after coronary accident. Five-year monitoring analysis in the population program "Acute myocardial infarction register". Russian Heart Failure J. 2014;15,4(85):218-23. (In Russ.) Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А. и др. Влияние фракции выброса левого желудочка на отдаленный прогноз пациентов, перенесших коронарную катастрофу. Анализ 5-летнего мониторинга в рамках популяционной программы "Регистр острого инфаркта миокарда". Сердечная недостаточность. 2014;15,4(85):218-23.
17. Holmes MV, Perel P, Shah T, et al. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2011;306(24):2704-14. doi:10.1001/jama.2011.1880.
18. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI: a Meta-analysis. JAMA. 2010;304(16):1821-30. doi:10.1001/jama.2010.1543.
19. Bokeriya OL, Kudzoeva ZF, SHvarc VA, et al. The possibility of selecting therapy in patients with coronary heart disease, taking into account the polymorphism of the CYP2C19 gene. Terapevticheskij arhiv. 2016;88(5):47-54. (In Russ.) Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф., Шварц В.А., Коасари А.К., Донаканян С.А. Возможность подбора терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена CYP2C19. Терапевтический архив. 2016;88(5):47-54. doi:10.17116/terarkh201688547-54.
20. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel pharmacogenetics state-of-the-art review and the TAILOR-PCI study. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e007811. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
21. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y₁₂ Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.
22. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Clinical Guidelines 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
23. Clinical recommendations. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020:1-152. (In Russ.) Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020:1-152. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/1016>.

Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia

Fahad A. M.¹, Al-Khalidi H. A.², Altimimi Y. Q. M.³

¹Department of Cardiovascular Surgery, Najaf Health Directorate, Al-Sadder Teaching Medical City, Najaf; ²Faculty of Medicine, Kufa university; Middle Euphrates Neurosciences Center, Najaf; ³Cardiothoracic and Vascular Surgery Department, Al-Sadder Teaching Hospital, Misan, Iraq

See "Acute lower limb ischemia in the context of the COVID-19 pandemic" Vinokurov I. A. and "Thrombectomy vs conservative therapy in patients with COVID-19" Kazantsev A. N. in **Opinion of invited editor**, pp. 96-98 and pp. 99-101

COVID-19 infection is a major cause for acute respiratory distress syndrome, multi-organ dysfunction, coagulopathy, and intravascular thrombosis; therefore, it is the main causative factor for acute limb ischemia.

Aim. To compare the treatment outcome of two limb ischemic groups post COVID-19 infection in a single center and detect at least which is better for the patients in the period of COVID-19 pandemic.

Material and methods. Here, in this study, we collect 26 patients and divided them into two groups, G1 (14) patients treated conservatively and G2 (12) patients treated with surgical thrombectomy. Data were analyzed to look for the outcome of groups after 24 hours and 30 days. **Results.** The successful rate of conservative treatment was 85,72% in G1, while it was 75% in G2. There were two amputations below the knee joint in each group. Three patients died in both groups.

Conclusion. In conclusion, both conservative treatment and surgical thrombectomy have a comparable successful rate in the selected group of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, limb ischemia, thrombectomy, pneumonia, coagulopathy.

Relationships and Activities: none.

Fahad A. M.* — MD, PhD, Clinical Cardiothoracic & Vascular surgeon, Senior researcher, ORCID: 0000-0003-2810-2810, Al-Khalidi H. A. — MD, PhD, Clinical Neurologist, Leading researcher, ORCID: 0000-0002-3357-4858, Altimimi Y. Q. M. — MD, PhD, Clinical Cardiothoracic & Vascular surgeon, researcher, ORCID: 0000-0003-3748-681X.

*Corresponding author: ayam.mohammad@yahoo.com

Received: 17/04-2021

Revision Received: 21/04-2021

Accepted: 10/05-2021



For citation: Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2885. doi:10.15829/1728-8800-2021-2885

Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Fahad A. M.¹, Al-Khalidi H. A.², Altimimi Y. Q. M.³

¹Department of Cardiovascular Surgery, Najaf Health Directorate, Al-Sadder Teaching Medical City. Эн-Наджаф; ²Faculty of Medicine, Kufa University; Middle Euphrates Neurosciences Center. Эн-Наджаф; ³Cardiothoracic and Vascular Surgery Department, Al-Sadder Teaching Hospital. Майсан, Ирак

Читайте статьи "Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19" Винокурова И.А. и "Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19" Казанцева А.Н. в разделе **Мнение приглашенного редактора**, стр. 96-98 и стр. 99-101

На сегодняшний день, инфекция COVID-19 является одной из главных причин развития острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, коагулопатии и внутрисосудистого тромбоза. Следовательно, это основной причинный фактор формирования острой ишемии конечностей.

Цель. В ходе одноцентрового исследования сравнить результаты лечения пациентов с ишемией конечностей и сопутствующей инфекцией COVID-19.

Материал и методы. В настоящее исследование было включено 26 пациентов, которые были разделены на две группы: первая

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ayam.mohammad@yahoo.com

[Fahad A. M.* — MD, PhD, Clinical Cardiothoracic & Vascular surgeon, Senior researcher, ORCID: 0000-0003-2810-2810, Al-Khalidi H. A. — MD, PhD, Clinical Neurologist, Leading researcher, ORCID: 0000-0002-3357-4858, Altimimi Y. Q. M. — MD, PhD, Clinical Cardiothoracic & Vascular surgeon, researcher, ORCID: 0000-0003-3748-681X].

группа (n=14) — пациенты, подвергнутые консервативному лечению; вторая группа (n=12) — пациенты, перенесшие хирургическую лечение — тромбэктомию. Результаты лечения были оценены через 24 часа и 30 дней.

Результаты. Консервативное лечение оказалось эффективным в 85,72% случаев, тогда как тромбэктомию — в 75%. В каждой группе было зарегистрировано две ампутации ниже коленного сустава. Кроме того, в каждой группе произошли 3 летальных исхода.

Заключение. По результатам исследования, как консервативное лечение, так и тромбэктомию имеют сопоставимую эффективность при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ишемия конечностей, тромбэктомию, пневмония, коагулопатия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2021

Получена рецензия 21/04-2021

Принята к публикации 10/05-2021

Для цитирования: Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2885. doi:10.15829/1728-8800-2021-2885

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pandemic and worldwide spreading infection that represents the main cause for acute respiratory distress syndrome, multi-organ dysfunction, upper and lower respiratory tract symptoms, subdural hematoma, hypercoagulopathy, and disseminated vascular thrombosis [1-4]. A coagulopathy is documented in up to 50% of patients with severe COVID-19 infection in form of elevated D-dimer, and this may be linked to higher mortality [5, 6]. An increased level of D-dimer may be linked to inflammation in COVID-19 and have limited predictive value for thrombosis [7]. Thrombosis in patients with COVID-19 can be caused by coagulopathy, complement system activation, inflammation, platelet hyperactivity, thrombocytopathy, and endotheliopathy [8].

Acute limb ischemia is one of the common vascular conditions in an emergency unit that may be caused by sudden thrombotic occlusion in a previously treated segment or atherosclerotic diseased arteries or caused by hypercoagulopathy in native arteries [6, 9, 10]. The clinical state of limb ischemia can be assessed using Rutherford's classification for acute limb ischemia (ALI) [11]. The treatment of limb ischemia may result in limb salvage, whereas delay can lead to limb loss and death [12]. The clinical stage of the ischemia determines the type of treatment, either immediate surgical revascularization (embolectomy) in severe ischemia or endovascular interventions (catheter-directed thrombolysis) for moderate ischemia [11].

In this single-center study, we compare the treatment outcome of two limb ischemic groups post COVID-19 infection and detect at least which is better for the patients in the period of COVID-19 pandemic.

Material and methods

Study design and setting. This is an observational prospective cohort study done in Al-Sadder Teaching Medical City for three months from July to October 2020. The study included 26 patients presented at isolation COVID-19 center with lower or upper ALI.

Participants. We subdivided the patients into two groups: G1 — patients treated conservatively and G2 — patients treated surgically. G1 included 14 patients, while G2 included

12 patients. The selection of patients in each group was carried out according to certain criteria.

Patients were selected into G1 if they had the followings:

1. They were unfit for surgery generally (on the ventilator, shocked patients, coma).
2. Patient with class I Rutherford limb ischemia (good sensory, good motor and audible arterial and venous flow).
3. Duration of ischemia for more than 24 hours.
4. There was a distal arterial occlusion according to doppler ultrasound including distal radial, ulnar, anterior tibial (ATA), posterior tibial (PTA), peroneal, and dorsalis pedis arteries.

Patients were selected into G2 if they had the followings:

1. They were fit for surgery generally.
2. Duration of ischemia for less than 24 hours.
3. There was a proximal arterial occlusion according to doppler ultrasound including axillary, brachial, common femoral (CFA), superficial femoral (SFA), popliteal arteries, proximal half of radial, ulnar, ATA, PTA, peroneal and dorsalis pedis arteries.
4. Patient with class II Rutherford limb ischemia (minimal both sensory and motor function, inaudible arterial and audible venous flow).

Data collection. The history was taken from each patient including information on comorbidities, age, sex, duration of COVID-19 and ischemia, prior history of ischemia. A thorough examination of the patient was done, including a general, cardiovascular, respiratory, neurological, and local ischemic limb examinations. The severity of ischemia was assessed using Rutherford classification for ALI [11]. Patient basic blood investigations, D-dimer determination, electrocardiography, chest x-ray, and chest computed tomography were performed. Echocardiography was done to rule out ventricular thrombus or pulmonary embolism. Patients were underwent to doppler arterial and venous ultrasound to localize the place and flow of limb arteries.

Patients with class III Rutherford limb ischemia (paralytic limb, inaudible arterial and venous flow), cardiac thrombus, and a combination of deep vein thrombosis and limb ischemia were excluded from the study.

Intervention. Patients from G1 received a full dose of systemic anticoagulant heparin (loading dose 80 mg/kg/hr, maintenance dose 18 mg/kg/hr). In G1 patients, the surgery was done through (S) shaped incision for upper limb ischemia and longitudinal inguinal one for an infra-inguinal lesion or posterior knee incision for infra-genicular lower limb ischemia under local anesthesia (lidocaine local injection 3 mg/kg without adrenalin) and sedation. All patients received an oxygen mask and prophylactic antibiotic. Arterial

Table 1

Differences between G1 and G2 results depending on age, sex, limb involved, side of lesion, duration of ischemia, onset after COVID-19 and D-dimer levels

Parameter	Group 1 (G1)	Group 2 (G2)	p-value
Number of patients	14	12	
Age (years)	65±7,60	58±12,99	0,136
Sex			
male	10 (71,42%)	8 (66,66%)	0,793
female	4 (28,57%)	4 (33,33%)	
Limb			
upper	2 (14,28%)	6 (50%)	0,049
lower	12 (85,71%)	6 (50%)	
Side			
right	12 (85,71%)	6 (50%)	0,049
left	2 (14,28%)	6 (50%)	
Ischemia duration (hr)	48±9,44	22±5,05	0,0002
Onset after COVID-19 (days)	15±6,44	17±3,52	0,462
D-dimer (ng/mL)	1302±753,94	1810±651,20	0,249

embolectomy was done with Fogarty catheter (size of catheter varied from 3 f to 6 f). After embolectomy, irrigation of ischemic limb with heparinized saline (5000 units heparin with 100 ml of normal saline) was performed, then the patient kept on systemic heparin.

Follow-up. Patients from both groups were followed for 24 hours and after one month, both clinically and by Doppler study to look for complications. Surgery for G2 or treatment for G1 were considered successful if there was no early re-occlusion or was a clinical resolution of ischemia (<30 days) or absence of amputation or death within 48 hours.

Oral and written informed consent from all patients were taken.

Statistical analysis. The data were analyzed using Microsoft Excel version 2009 and a social statistical calculator. The data were presented as number, mean, standard deviation, and percentage. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results

This study included 26 patients divided into G1 ($n=14$; conservative treatment) and G2 ($n=12$; surgical embolectomy). No patients with previous vascular surgery were in both groups. The mean age in G1 was $65 \pm 7,60$ (range from 49 to 70 years), in G2 — $58 \pm 12,99$ (range from 42 to 70 years). There were more males in both groups: in G1, 10 patients (71,42%) were males and 4 patients were females (28,57%); in G2, 8 (66,66%) and 4 patients (33,33%), respectively (Table 1).

In G1, we treated 12 lower and 2 upper limbs, while in G2 — 6 upper and 6 lower limbs. Regarding the side of involvement, in G1 — 12 right and 2 left sides, and in G2 — 6 right and 6 left sides. Regarding the involvement vessel, in G1 — 10 cases both distal ATA and PTA were involved in the leg, two cases in foot arteries, and two cases both distal ulnar and radial arteries were involved. In G2, there were four cases of CFA involvement, two — SFA and popliteal arteries, four — brachial artery, and two — axillary artery (Table 1).

Duration of ischemia was $48 \pm 9,44$ and $22 \pm 5,05$ hr in G1 and G2, respectively. The time of ischemia from

Table 2

Results of both study groups

Parameter	Group 1 (G1)	Group 2 (G2)
Re-occlusion	0	1 (8,33%)
Amputation	2 (14,28%)	2 (16,66%)
Death	2 (14,28%)	1 (8,33%)
Fasciotomy	-	0
G1 need surgery	0	-
Successful treatment	85,72%	75%

the COVID-19 onset was $15 \pm 6,44$ and $17 \pm 3,52$ days, respectively. D-dimer level in G1 was $1302 \pm 753,94$ ng/mL, while in G2 — $1810 \pm 651,20$ ng/mL as shown in Table 1. There were 10 patients with comorbidities: 6 patients were smokers, 4 patients have multiple multi-morbidity (diabetes, smoking, hypertension).

Regarding the follow-up, no patient in G2 needs fasciotomy after surgery, no patient in G1 needs surgery. One patient of G2 (8,33%) had re-occlusion of brachial artery after 36 hours and needed for a new surgery. In two patients of G1 (14,28%), an amputation below the knee joint was performed: in one case, after three days (foot vessels involvement, 62 years of age); in another one, after five days (both ATA and PTA involvement, 70 years of age). Also, two patients in G2 underwent an amputation below the knee joint (16,66%), both within two days after surgery: in one case, CFA was involved (66 years of age); in another one, SFA and popliteal artery were lesioned (67 years of age). Three patients died due to COVID-19 pneumonia: two patients from G1 (14,28%; age, 62 and 68 years) less than 24 hours; one patient from G2 (8,33%; age, 67 years) after 5 days. The successful rate in G1 was 85,72% ($n=12$), while in G2, 75% ($n=9$), (p -value $< 0,489$) as shown in Table 2.

Discussion

COVID-19 is a global infection that spreads widely in many countries, including Iraq and it affects especially the respiratory system via its passing to cells through angiotensin-converting enzyme II receptors, which are present in type II pneumocyte of the lung [13, 14]. COVID-19 infection is associated with coagulation abnormality in form of vascular thrombosis [15]. In the study by Abou-Ismael, et al., the elevation of D-dimer was associated with coagulopathy and this may have a worse outcome regarding morbidity and mortality [15]. This agrees with the study by Lodigiani, et al., which showed differences between D-dimer level in survivors and deceased patients as follows: 353-529 and 869-1494 ng/mL, respectively [16]. In our study, D-dimer level in all our patients was elevated in both groups ($1302 \pm 753,94$ ng/ml for G1 and $1810 \pm 651,20$ ng/ml for G2). So, this is associated with thrombosis and ALI, which explains why are incidence of ALI increased during the COVID-19 infection period as shown in Bellosta R, et al. study in Italy [6].

In this study, not all patients with ALI during the study period were included. The study excludes patients with deep vein thrombosis or advanced ischemia characterized by paralytic limb, inaudible arterial and venous Doppler flow because these are indications for amputation, but not for conservative or surgical revascularization [17]. In addition, the study excludes those with cardiac thrombus diagnosed with an echocardiography to rule out the cardiac cause of ischemia.

The diagnosis of ALI in these COVID-19 patients depends on clinical findings and confirm that with doppler ultrasound in the same hospital, we can't refer them for computed tomography angiography because, in addition to it is limited use in ALI [11], there is difficulty in transferring the critical patients to a remote area.

In our study, we divided the patients into two groups: G1 — conservative therapy; G2 — surgical embolectomy. G1 include patients with class I Rutherford limb ischemia (good sensory, good motor, and audible arterial and venous flow) [17], those unfit for surgery (on a ventilator, shocked patients, coma), or those with the ischemia time more than 24 hours, or those with distal ischemia. G2 include patients with class II Rutherford ischemia with minimal both sensory and motor function, inaudible arterial and audible venous flow, if they were fit for surgery and had ischemia time less than 24 hours [17].

There was a proximal arterial occlusion according to doppler ultrasound including axillary, brachial, CFA, SFA, popliteal, proximal half of radial, ulnar, ATA, PTA, peroneal and dorsalis pedis arteries [17].

We never select catheter-directed thrombolysis because it is not available during the infection. However, study by Enezate, et al. with 1773 patients showed that endovascular and surgical options for ALI have identical rates of mortality, amputation, and recurrent ischemia [17]. Also, we can't use post-operative conventional angiography because it is unavailable in our operative theatres. We use post-thrombectomy heparin infusion to prevent distal microcirculation thrombosis, both due to the hypercoagulability state of the disease and difficulties to retrieve during thrombectomy.

In Enezate TH, et al. study, the mean age was 67 years and 65% of patients were males [18], while in G1 of our study, the mean age was $65 \pm 7,60$ years (10 males and 4 females) and in G2, $58 \pm 2,99$ years (8 males and 4 females). In Bellosta R, et al. study, 18 patients were men and two were women and the mean age was 75 ± 9 years (range, 62-95 years) [6].

References

1. Al-Khalidi H, Hassoun H, Aljid Z, Allebban Z. COVID-19 Related Spinal Subdural Hematoma Presented with Acute Compressive Myelopathy. *Authorea*. Preprint;12, 2020. doi:10.22541/au.160516630.00713824/v1.
2. Anwar S, Acharya S, Shabih S, Khabut A. Acute Limb Ischemia in COVID-19 Disease: A Mysterious Coagulopathy. *Cureus*. 2020;12(7):e9167. doi:10.7759/cureus.9167.

The successful rate of treatment for both groups was 85,72 and 75% for G1 and G2, respectively. In the study by Bellosta R, et al., successful rate was 70,6% (only in 12 out of 17 patients) [6]. There was one patient in G2 with re-occlusion of brachial artery after 36 hours (8,33%), who needed a resurgery due to re-thrombosis, while in the study Bellosta R, et al., there were two patients (13%) with re-thrombosis who needed surgery after 1 and 2 days, respectively [6].

In Perini P, et al. study, 53-year-old patient was re-thrombosed after 2 hours of thrombectomy and he died after two days due to multiple comorbidities [19]. Two patients in G2 had an amputation below the knee joint (16,66%) (one with CFA involvement, 66 years of age; another one, SFA and popliteal artery involvements, 67 years), both within two days after operation, while in the study by Bellosta R, et al., one patient aged 81 years underwent an amputation after the unsuccessful procedure [6]. In addition, in the study by Gubitosa JC, et al., the patient received fondaparinux and underwent thrombectomy due to limb ischemia, followed by an amputation above the knee in next day [20]. There were two deaths in G1 (14,28%; one patient, 62 years of age; another one, 68 years of age) less than 24 hours, while in Bellosta, et al. study, there were eight out of 20 deaths, four of them — within 2 days [6].

In Aleksandrovskaya Hospital (St. Petersburg, Russia), the study by Linets YuP, et al. was conducted, where the structure of surgical complications in COVID-19 patients from the point of vascular surgeon views was analyzed [21].

Safiullina SI and Litvinov RI concluded that the comprehensive and evidence-based guidelines development on the management of COVID-19 are needed; it is also necessary to conduct comprehensive systematic studies and comparative clinical trials on prophylaxis and treatment of hemostatic disorders in COVID-19 patients [22].

Conclusion

The choice of specific treatment in patients with ALI during COVID-19 pneumonia may differ according to specific criteria of ischemia with the comparable successful rate depending on the classification of ischemia, site of thrombosis, duration of ischemia, and associated disease.

Relationships and Activities: none.

3. Fahad AM, Mohammad AA, Al-Khalidi HA, et al. Case Report: COVID-19 in a female patient who presented with acute lower limb ischemia [version 1; peer review: awaiting peer review] *F1000 Research*. 2020;9:778. doi:10.12688/f1000research.25319.1.
4. Singh B, Kaur P, Ajdir N, et al. Covid-19 Presenting as Acute Limb Ischemia. *Cureus*. 2020;12(7):e9344. doi:10.7759/cureus.9344.

5. Miesbach W, Makris M. COVID-19. Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. doi:10.1177/1076029620938149.
6. Bellosa R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864-72. doi:10.1016/j.jvs.2020.04.483.
7. Yu B, Li X, Chen J, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):548-57. doi:10.1007/s11239-020-02171-y.
8. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation [published online ahead of print, 2020 Nov 19]. *Nat Rev Cardiol*. 2020;1-16. doi:10.1038/s41569-020-00469-1.
9. O'Connell JB, Quiñones-Baldrich WJ. Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2009;22:10-6. doi:10.1053/j.seminvasurg.2008.12.004.
10. Deitcher SR, Carman TL, Sheikh MA, Gomes M. Hypercoagulable syndromes: evaluation and management strategies for acute limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2001;14:74-85. doi:10.1053/svas.2001.23156.
11. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, et al. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2019;8(8):1215. doi:10.3390/jcm8081215.
12. Walker TG. Acute Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2009;12(2):117-29. doi:10.1053/j.tvir.2009.08.005.
13. Fahad AM, Mohammad AA, Al-Khalidi HA, Alshewered AS. Spontaneous pneumothorax as a complication in COVID-19 male patient: A case report. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):3116-9. doi:10.1002/ccr3.3378.
14. Fahad AM, Al-Khalidi HA, Abdulhameed YA, et al. Pleural effusion in a patient with COVID-19 pneumonia and lung cancer: a case report. *Respiratory medicine case report*. 2020;31:101302. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101302.
15. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020;194:101-15. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029.
16. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024.
17. Acar RD, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. *SAGE Open Med*. 2013;11;1:2050312113516110. doi:10.1177/2050312113516110.
18. Enezate TH, Omran J, Mahmud E, et al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:264-71. doi:10.21037/cdt.2017.03.03.
19. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10236):1546. doi:10.1016%2FS0140-6736(20)31051-5.
20. Gubitosa JC, Xu P, Ahmed A, Pergament K. COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. *Cureus*. 2020;12(9):e10655. doi:10.7759/cureus.10655.
21. Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. Thrombosis in the structure of surgical complications of COVID-19. *Emergency*. 2020;21(4):24-9. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(4):24-9. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29.
22. Safiullina SI, Litvinov RI. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(4):485-8. (In Russ.) Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):485-8. doi:10.17816/KMJ2020-485.

Пятилетний результат имплантации биodeградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования

Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Фоменко В. В., Азаров А. В., Семитко С. П.

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

Читайте статью «Негативное прошлое и взгляд в будущее», Мазаева В. П. в разделе **Мнение приглашенного редактора**, стр. 102-103

В представленном клиническом наблюдении описывается пятилетний результат бифуркационного стентирования передней межжелудочковой ветви и крупной диагональной ветви стентами BVS (bioabsorbable vascular stent) Absorb по данным селективной коронарографии и оптической когерентной томографии. На примере видна не только успешная имплантация биodeградируемых стентов в область бифуркации, но и полное восстановление сосудистой стенки артерии с формированием неокарины. С помощью оптической когерентной томографии удалось детально изучить все этапы изменения сосудистой стенки артерии изнутри. Данное клиническое наблюдение заставляет по-новому взглянуть на биodeградируемые стенты BVS Absorb и не исключает возможности возвращения этих видов стентов в клиническую практику в будущем. В настоящее время производство и использование биodeградируемых стентов BVS Absorb приостановлено, однако они заняли определенную нишу в эндоваскулярном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: биodeградируемые стенты, бифуркационное стентирование, оптическая когерентная томография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/04-2021

Получена рецензия 15/05-2021

Принята к публикации 21/05-2021



Для цитирования: Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Фоменко В. В., Азаров А. В., Семитко С. П. Пятилетний результат имплантации биodeградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2864. doi:10.15829/1728-8800-2021-2864

Five-year outcomes of implantation of Absorb biodegradable stents using the bifurcation stenting technique: a case report

Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

See «Poor past and look forward», Mazaev V. P. in **Opinion of invited editor**, pp. 102-103

The presented case report describes a five-year outcomes of bifurcation stenting of the left anterior descending artery and large diagonal branch with Absorb bioabsorbable vascular stent (BVS) according to selective coronary angiography and optical coherence tomography. The example demonstrates not only the successful implantation of biodegradable stents into the bifurcation area, but also the complete restoration of the arterial wall with the formation of

neocarina. Optical coherence tomography made it possible to study in detail all stages of vascular wall alterations from the inside. This case report prompts a fresh look at the biodegradable BVS Absorb stents and does not rule out the potential of returning these stents to clinical practice in the future. Currently, the production and use of Absorb BVSs has been suspended, but they have filled a certain niche in the endovascular treatment of patients with coronary artery disease.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asadov_djamil@mail.ru

Тел.: +7 (910) 453-73-53

[Иоселиани Д. Г. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой интервенционной кардиоангиологии, ORCID: 0000-0003-4885-0293, Асадов Д. А.* — к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии, врач рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8635-0893, Фоменко В. В. — врач рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2124-7929, Азаров А. В. — к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7061-337X, Семитко С. П. — д.м.н., профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии, директор центра, ORCID: 0000-0002-1268-5145].

Keywords: biodegradable stents, bifurcation stenting, optical coherence tomography.

Relationships and Activities: none.

Ioseliani D. G. ORCID: 0000-0003-4885-0293, Asadov D. A.* ORCID: 0000-0001-8635-0893, Fomenko V. V. ORCID: 0000-0003-2124-7929, Azarov A. V. ORCID: 0000-0001-7061-337X, Semitko S. P. ORCID: 0000-0002-1268-5145.

*Corresponding author: asadov_djamil@mail.ru

Received: 04/04-2021

Revision Received: 15/05-2021

Accepted: 21/05-2021

For citation: Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P. Five-year outcomes of implantation of Absorb bio-degradable stents using the bifurcation stenting technique: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2864. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2864

ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая КА, ОВ — огибающая ветвь, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКТ — оптически когерентная томография, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ЭКГ — электрокардиография, BVS — bioabsorbable vascular stent, SKS — simultaneous kissing stents.

Стентирование коронарных артерий (КА), наряду с хирургическими методами реваскуляризации миокарда, заняло лидирующее положение в лечении ишемической болезни сердца. Главными осложнениями стентирования в отдаленные сроки остается развитие in-stent стеноза и тромбоза стента. Причин этих нежелательных явлений стентирования несколько, но главными являются чрезмерная пролиферация неоинтимальной ткани, обусловленная воспалительной реакцией в ответ на внедрение “инородного” тела, и низкая биосовместимость имплантата с интимой сосуда [1].

Широкое использование в клинической практике стентов с лекарственным покрытием существенно снизило частоту нежелательных результатов, но полностью решить проблему не удалось. Это послужило основанием для разработки так называемых биосовместимых стентов, состоящих из материалов, максимально совместимых с тканями пациентов [2]. К тому же, выполняя свою основную функцию жесткого каркаса, эти стенты со временем полностью деградируют, а вместе с ними исчезает субстрат для дальнейшего существования в этом месте воспалительной реакции. Не менее важен и тот факт, что с исчезновением стента восстанавливается вазомоторная функция артерии в месте стентирования, которая значительно страдает, вплоть до полного ее исчезновения, в период нахождения стента в просвете сосуда [3].

Первым массовым биodeградируемым коронарным стентом стал стент BVS (bioabsorbable vascular stent) Absorb. Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований, изучавших безопасность и эффективность биосовместимых биodeградируемых стентов семейства ABSORB. По результатам анализа исследования Absorb III, включавшего в себя 3389 пациентов, оказалось, что имплантация стентов семейства BVS Absorb по сравнению со стентами на металлической основе, к сожалению, связана с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (11,7 vs 8,1%, $p=0,006$) и частотой возникновения тромбоза стента (2,4 vs 0,6%, $p=0,001$) в первые три

года после их имплантации [4]. Метаанализ исследований, включивших суммарно 5583 пациента, показал повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе BVS Absorb: частота тромбоза — 9,6 vs 7,2%, $p=0,003$; летальность — 2,4 vs 0,7% ($p<0,00001$). В связи с такими неутешительными результатами компания производитель BVS Absorb “Abbott Laboratories” сообщила о прекращении производства и продаж данного продукта с мая 2017г на европейском медицинском рынке, и с сентября 2017г на американском медицинском рынке. На тот момент эти стенты были установлены ~150 тыс. пациентам [5].

Следует отметить, что, несмотря на прекращение производства и продажи стента BVS Absorb, вопросы в отношении их эффективности у разной категории больных остались изученными недостаточно полно, возможно была, в какой-то степени, недооценка его положительных качеств. Несмотря на то, что производство этих стентов прекращено, целесообразно тщательно изучать отдаленные результаты стентирования с использованием BVS. В этом отношении особый интерес представляет анализ отдаленных результатов стентирования при сложных поражениях КА, к примеру, при бифуркационных стенозах и окклюзиях КА.

По мнению большинства специалистов, единой стратегии в отношении лечения такого рода поражений венечных сосудов не существует. На основании документов 14-го заседания Европейского бифуркационного клуба не рекомендуется использовать технику стентирования с одновременной имплантацией двух стентов методом SKS (simultaneous kissing stents) по следующим причинам: возможность деформации стентов и, как следствие, отсутствие уверенности получения хороших результатов; повышенная вероятность неполного покрытия стенок сосуда балками стента; опасность острого или подострого тромбоза стента; повышенная возможность формирования протяженной двухслойной (за счет балок двух стентов) неокарины; при стентировании по типу SKS обрывается примерно в 47% случаев и в большинстве

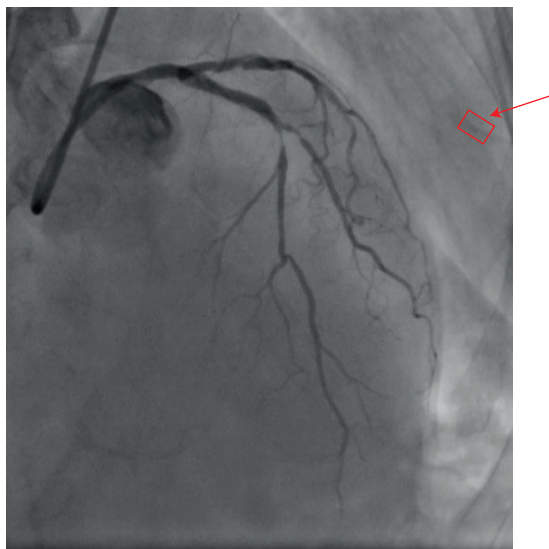


Рис. 1 Селективная коронарограмма ЛКА (LAO 45°/CAUD 25°). Ниже стента визуализируется бифуркационное поражение ПМЖВ ДВ ЛКА.

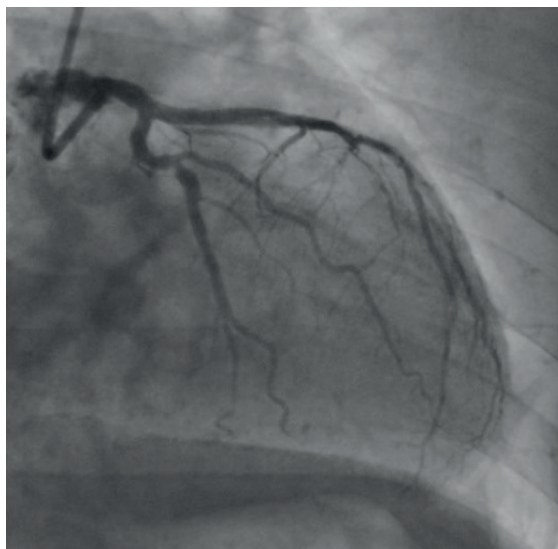


Рис. 2 Селективная коронарограмма ЛКА (RAO 20°/CAUD 35°). На границе проксимальной средней трети ОВ (дистальнее ВТК) стеноз >80%.

случаев стенозирует, тем самым, просвет артерий [6]. На том же заседании Европейского бифуркационного клуба были приведены неоспоримые доказательства необходимости использования методов внутрисосудистой визуализации при выполнении бифуркационного стентирования. Предпочтение в этом плане отдается методу оптически когерентной томографии (ОКТ), которая обеспечивает превосходящую визуализацию.

В соответствии с изложенным представляется интересным представить на обсуждение клинический случай множественного стентирования КА тремя биodeградируемыми стентами, в т.ч. с бифуркационным стентированием передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА (ЛКА) и диагональной ветви (ДВ) ЛКА, двумя биodeградируемыми стентами BVS Absorb у больного с хронической формой ишемической болезни сердца. Случай этот интересен еще и тем, что на разных сроках после стентирования этому больному выполнялся коронароангиографический контроль с использованием ОКТ. Последнее исследование было выполнено спустя 5 лет после имплантации стентов.

Пациент М., 67 лет, поступил в “Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии” Департамента здравоохранения города Москвы (далее НПЦ ИК ДЗМ) 09.10.2014г с жалобами на жгуче-давящие боли за грудиной продолжительностью ~30 мин, возникающие при умеренных физических нагрузках, проходящие самостоятельно. Из анамнеза известно, что в марте 2013г больной перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) с подъемом сегмента ST, был госпитализирован в одну из московских клиник, где ему в экстренном порядке была выполнена селективная коронароангиография

(КАГ) с одномоментной баллонной ангиопластикой и стентированием проксимального сегмента ПМЖВ стентом Xience V 3,5×16 мм, с хорошим ангиографическим и клиническим эффектом. После выписки из стационара в течение года пациент чувствовал себя хорошо, приступов стенокардии не отмечал. В июне 2014г у него развился длительный интенсивный ангинозный приступ, в связи с чем он был госпитализирован в одну из городских больниц Москвы. На электрокардиограмме (ЭКГ) по сравнению с предыдущими ЭКГ — без существенных изменений. Больному была выполнена селективная КАГ, которая показала: правый тип коронарного кровообращения. Ствол ЛКА обычно развит, не поражен. В проксимальном отделе ПМЖВ ЛКА визуализируется стент без признаков деформации и стенозирования. В среднем сегменте, примерно в области отхождения от нее ДВ ЛКА, ПМЖВ ЛКА стенозирована до 75% (Medina 0:1:1). ДВ ЛКА хорошо развита, в устье сужена до 75-80% (рисунок 1). Огибающая артерия/ветвь (ОВ) ЛКА в среднем сегменте, в области отхождения от нее ветви тупого края (ВТК) ЛКА, стенозирована до 75% (рисунок 2). ВТК малого диаметра, в устье стенозирована ~50%. Правая коронарная артерия (ПКА) диффузно изменена, без гемодинамически значимого стенозирования. По неизвестным причинам рентгенэндоваскулярное вмешательство не выполнялось. Пациенту было рекомендовано выполнение стентирования ветвей ЛКА в плановом порядке. Медикаментозная терапия, с учетом наличия у больного в течение нескольких лет артериальной гипертензии, включала в себя нипертен 2,5 мг 1 раз/сут. (утром), эналаприл 2,5 мг 2 раза/сут., кардиомагнил 75 мг/сут., бриллина 60 мг 2 раза/сут. Статины не принимал.

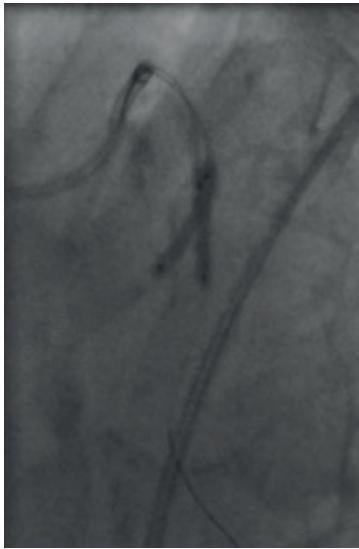


Рис. 3 Одновременное “киссинг” стентирование ПМЖВ ДВ ЛКА биорезорбируемыми стентами (комментарии в тексте).

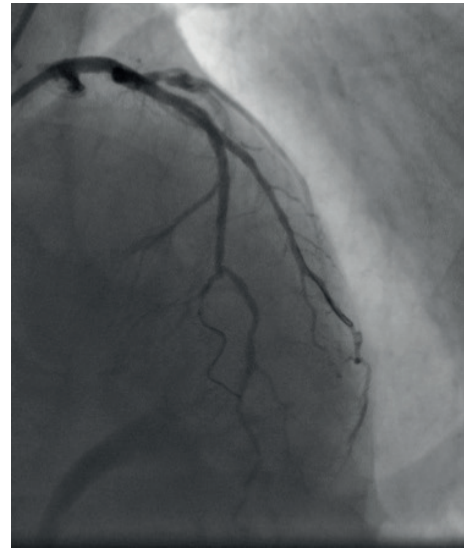


Рис. 4 Непосредственный удовлетворительный ангиографический результат стентирования.

В октябре 2014г пациент был госпитализирован в НПЦ ИК ДЗМ для обследования и проведения, как ему и было рекомендовано, рентгенэндоваскулярной процедуры на КА. В период нахождения в стационаре пациент был обследован. По результатам лабораторных данных на момент поступления все показатели оставались в пределах нормы — мочевина 7,4 ммоль/л, креатинин 88 мкмоль/л, холестерин 4,1 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л. Суточное мониторирование ЭКГ показало, что у больного синусовый ритм с колебанием частоты сердечных сокращений от 45 уд./мин до 130 уд./мин (в среднем — 76 уд./мин), без существенных нарушений ритма. Регистрировались связанные с физической нагрузкой эпизоды депрессии сегмента ST по 1 каналу до 2,0 мм с продолжительностью до 3 мин. Тредмил-тест не проводили в связи с невозможностью отмены антигипертензивной терапии. По данным эхокардиографии были выявлены умеренные нарушения локальной сократимости ЛЖ по типу гипокинезии по передней стенке ЛЖ, однако глобальная сократительная функция ЛЖ при этом была удовлетворительной. Фракция выброса ЛЖ составила 60%. Также отмечена недостаточность митрального клапана 1 ст., и недостаточность трикуспидального клапана 2 ст.

На основании клинико-лабораторных данных и результатов КАГ было принято решение о проведении рентгенэндоваскулярной процедуры стентирования ПМЖВ ЛКА, ДВ ЛКА и ОВ ЛКА. Процедура была выполнена 13 октября 2014г. Она заключалась в баллонной дилатации с последующим бифуркационным стентированием по типу SKS ПМЖВ ЛКА и ДВ ЛКА двумя стентами Absorb 2,5×18 мм (рисунки 3, 4), затем были выполнены баллонная ангиопластика и стентирование сред-

него сегмента ОВ ЛКА стентом Absorb размером 3,0×28 мм. Процедура и ближайший послеоперационный период протекали без осложнений, и пациент был выписан из Центра под наблюдение врачей поликлиники по месту жительства. Рекомендован прием двойной дезагрегантной терапии и повторное обследование с проведением контрольной КАГ спустя 6 мес.

Через 2 года после последней лечебной рентгенэндоваскулярной процедуры пациент был повторно приглашен в НПЦ ИК ДЗМ для обследования, включая селективную КАГ и ОКТ. Жалоб при поступлении не предъявлял, в течение прошедших двух лет чувствовал себя удовлетворительно, без приступов стенокардии. Больному была выполнена селективная КАГ, которая не выявила какой-либо динамики относительно предыдущей КАГ. Биодegradируемые стенты, имплантированные ранее в ПМЖВ, ДВ и ОВ ЛКА, были проходимы в полном объеме, без ангиографических признаков стенозирования. Отмечалось формирование неокарины, которая ангиографически выглядела как неконтрастируемое рентгеноотрицательное образование в просвете артерии в области бифуркации (рисунки 5, 6).

С целью детального изучения результатов стентирования больному была проведена ОКТ ПМЖВ и ДВ. Сканирование выполняли с использованием системы Plumien (St. Jude, США) и оптического датчика DragonFly C7 с одновременным введением рентгенконтрастного вещества автоматическим инжектором Medrad Provis Mark 5 в объеме 20 мл со скоростью 4 мл/с. В результате исследования была получена продольная реконструкция изображения просвета сосуда на всем протяжении, значимых стенозирующих измене-

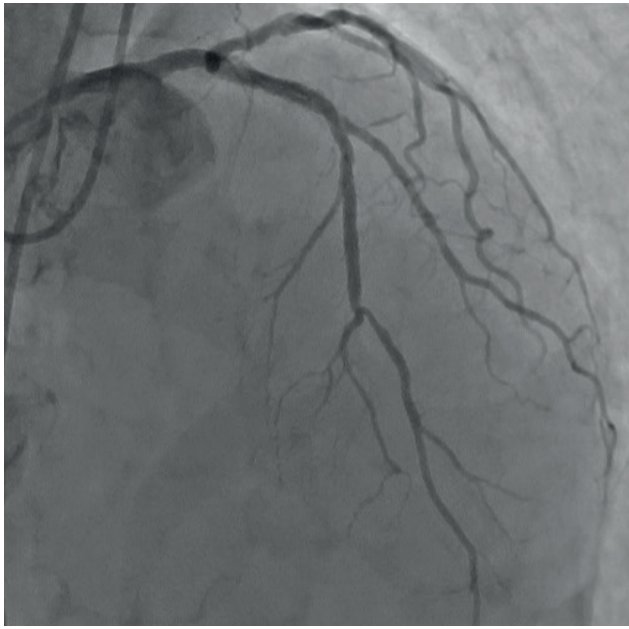


Рис. 5 Контрольная КАГ ЛКА через 2 года после эндоваскулярной процедуры в проекции RAO/LAO 0°, Cran 30°.

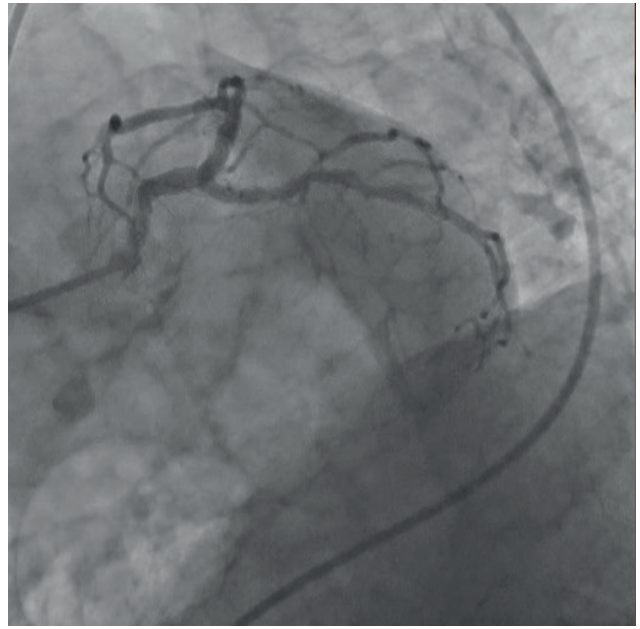


Рис. 6 Контрольная КАГ ЛКА через 2 года после эндоваскулярной процедуры в проекции LAO 42°, Caud 30°. Удовлетворительный ангиографический результат.

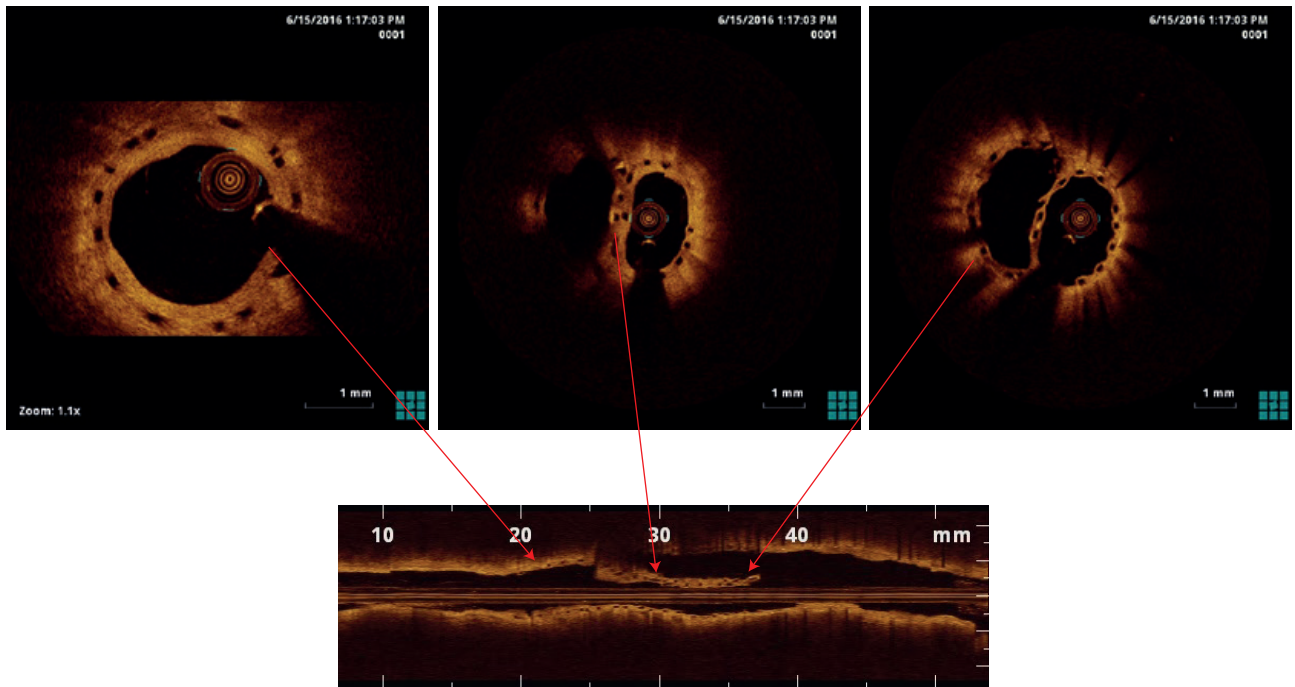


Рис. 7 ОКТ-контроль через 2 года после имплантации стентов Absorb. Протяженная неокарина.

ний сосуда не наблюдалось. Балки стента хорошо визуализированы, стент полностью равномерно эндотелизирован без какой-либо существенной деформации балок с признаками частичной резорбции. Профиль просвета артерии удовлетворительный, без признаков диссекции. Анализ данных сканирования проводили от дистальных участков ПМЖВ ЛКА к проксимальным. На продольной реконструкции геометрия артерий сохра-

нена, сформирована протяженная полимерная неокарина. Длина неокарины 12 мм (расчет по шкале продольной реконструкции). Проксимальнее этой области наблюдаются металлические балки ранее имплантированного стента Xience V без стенозирующих изменений (рисунок 7).

Больной был выписан под наблюдение амбулатории с рекомендацией приема двойной дезагрегантной терапии.

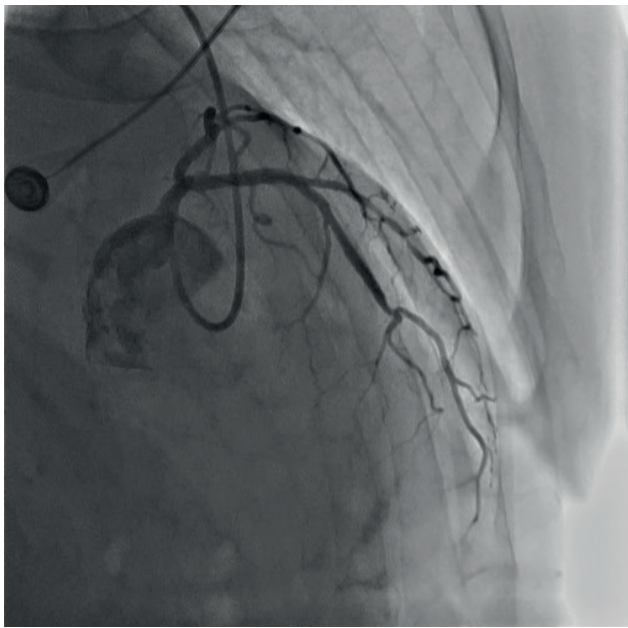


Рис. 8 Контрольная КАГ ЛКА через 5 лет после стентирования процедуры в проекции RAO 55°, Cran 25°.

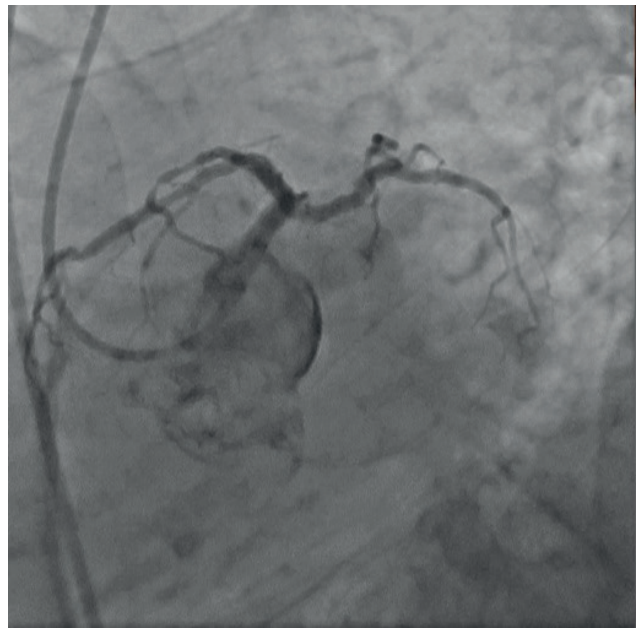


Рис. 9 Контрольная КАГ ЛКА через 5 лет после стентирования в проекции LAO 42°, Caud 30°.

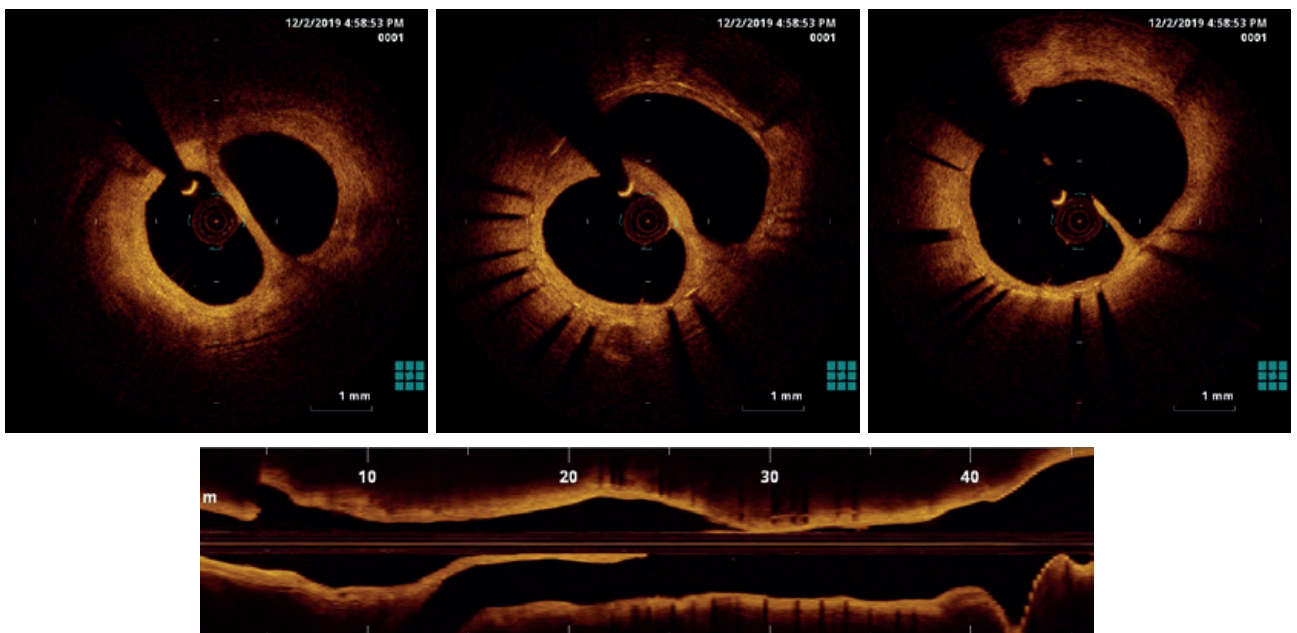


Рис. 10 Продольная реконструкция ОКТ ПМЖВ и ДВ с признаками сформированной неокарины из интимальной ткани. Мембранная карина в зоне контакта двух absorb (~12 мм).

Спустя 5 лет, несмотря на отсутствие жалоб, больной согласился на госпитализацию в Центр для контрольного обследования. Жалоб, как и ранее, не предъявлял, приступов стенокардии не отмечал, физическую нагрузку переносил удовлетворительно. Больному была выполнена селективная КАГ, по данным которой ПМЖВ ЛКА, ДВ ЛКА и ОВ ЛКА умеренно диффузно изменены, стентированные сегменты без потери просвета. Неконтрастируемое рентгенонегативное образование между ПМЖВ и ДВ (неокарина) не визуализируется (рисунки 8, 9).

Больному была выполнена ОКТ ветвей ЛКА, по данным которой ранее имплантированные биодеградируемые стенты не обнаружены, визуализируются лишь металлические (платиновые) метки, оставшиеся от них. В средней трети ПМЖВ ДВ определяются однородные участки умеренной гиперплазии внутренней выстилки с восстановленной геометрией просвета артерии без рестенозирования. От зоны дистальной кромки металлического стента Xience V (область проксимальных кромок биоразлагаемых стентов) на протяжении 12 мм ви-

зуализируется неокарина гребневидной формы, которая сформирована из интимальной ткани. Сегмент имплантации Absorb — без признаков стенозирования (рисунок 10). Толщина неокарины составляет 0,4 мм (в широкой части) и 0,21 мм (в тонкой части) (рисунок 11).

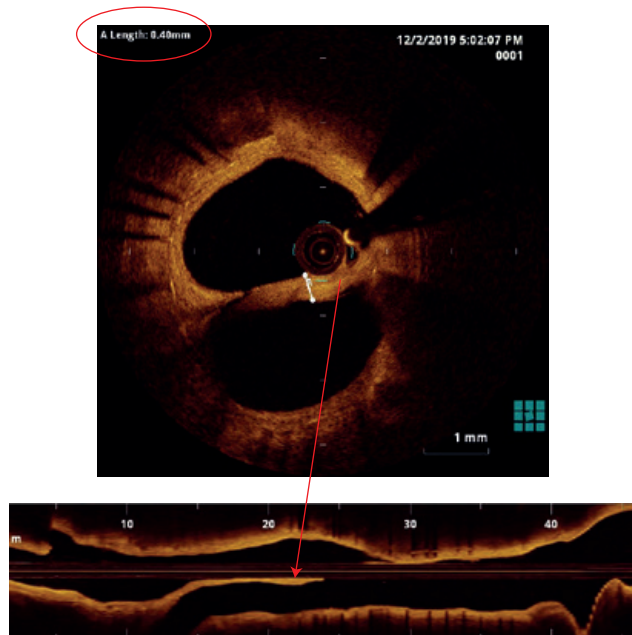


Рис. 11 Расчётная толщина мембраны неокарины 0,4 мм (в самой широкой части) и 0,21 мм (в тонкой части).

Ближе к основанию визуализируется дефект неокарины, а также признаки фиброкальциноза стенки сосуда. На отдельных участках артериальной стенки лоцированы скопления фиброзной ткани и единичные липидные пятна, не суживающие просвет сосуда. Протяженность неокарины из ДВ составляет 9 мм. Геометрия ПМЖВ и ДВ в области протяженного соприкосновения сохранена, артерии без существенных деформаций. Артериальная стенка в границах проксимального стентированного участка и перекреста с новой бифуркацией — с признаками состоявшегося заживления, без патологических интимальных и субинтимальных отложений (рисунок 12).

Импантированный в проксимальном сегменте ПМЖВ стент с металлическим каркасом XIENCE V (со 100% рассеиванием световых волн) равномерно расправлен (индекс симметричности стента SSI = 0,88), полностью эндотелизирован без признаков рестеноза (индекс неоинтимальной гиперплазии NIH index = 0,9). В устье ПМЖВ определяется единичный кальциевый локус с распространением до устья ствола ЛКА, без сужения просвета (рисунок 13).

При ОКТ ОВ в области имплантации стента BVS absorb сосуд выглядит с полностью состоявшимся заживлением, балки стента не визуализируются, по-видимому, ввиду их резорбции. В проксимальном и дистальном участках стентированно-

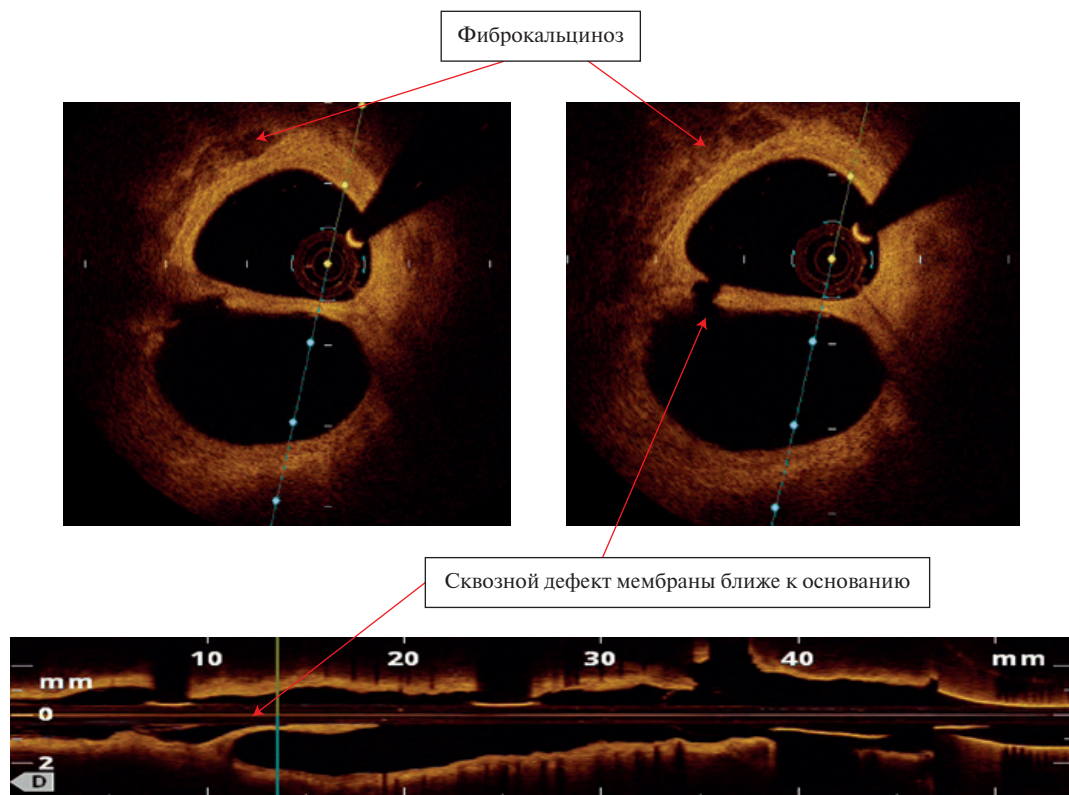


Рис. 12 ОКТ-скан из ДВ. Сквозной дефект неокарины и участки фиброкальциноза в стентированном Absorb сегменте.

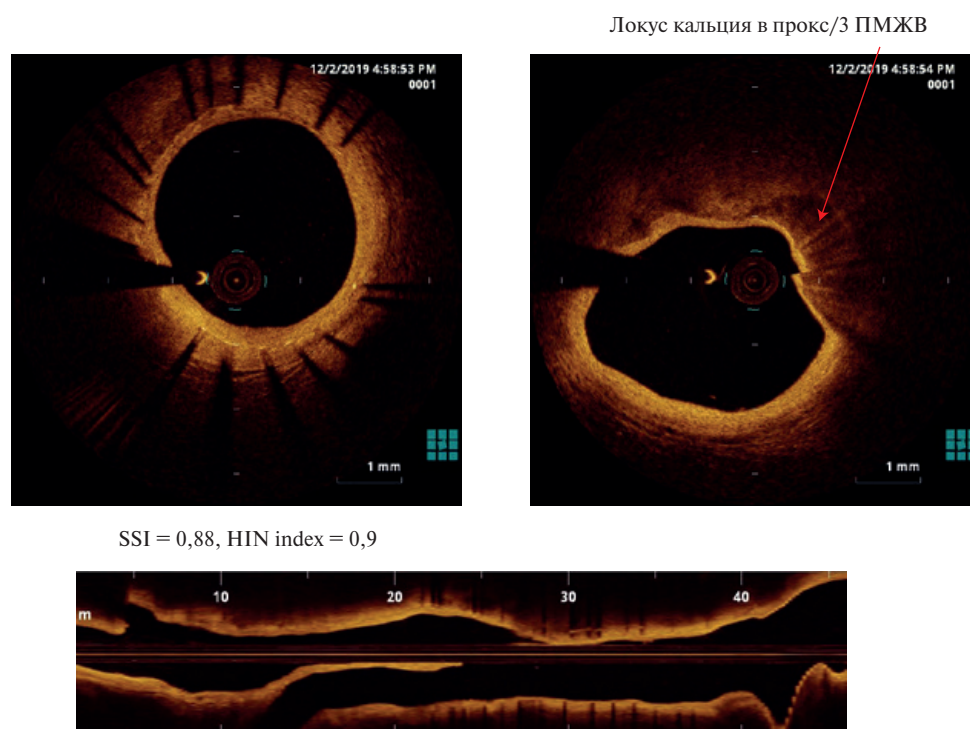


Рис. 13 Стент Xience в проксимальном сегменте ПМЖВ.

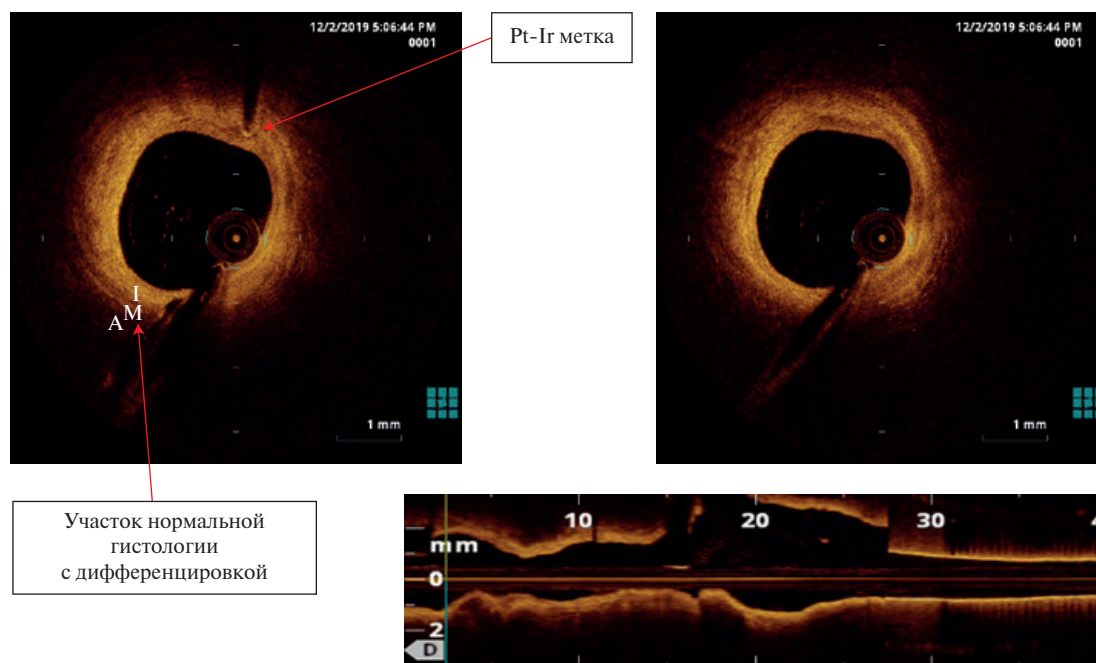


Рис. 14 ОКТ ОВ. (I — intima; M — media; A — adventitia). Платино-иридиевые метки в меди ОВ (пояснения в тексте).

го сегмента просматриваются платино-иридиевые метки стента, вмурованные в стенку артерии (ярко освещенные инородные структуры со 100% отражением света и хорошо различимой световой тенью). В том же срезе неизменная гистологическая картина артерии с четкой дифференцировкой слоев артериальной стенки, выставленная неоинтимальной

тканью, единичными участками липидно-фиброзных включений, без гемодинамически значимого стенозирования (рисунок 14).

Заключение

С момента создания и успешного применения первого стента исследователи не переставали ис-

кать способ нивелировать негативное влияние перманентного присутствия металлического каркаса в живой ткани. Наиболее биосовместимым полимерным материалом, обладающим необходимыми физическими свойствами, является полимер PLLA, из которого изготовлен стент Absorb.

Примечательно, что Absorb в представленном клиническом случае с момента имплантации и на протяжении 5 лет сохранил свою полную биосовместимость. Отмечается сохраненная геометрия КА в области бифуркации, что свидетельствует о равномерной резорбции и сохранении радиальной жесткости на весь необходимый для заживления период. Этот фактор можно рассматривать как ключевой в процессе физиологического заживления стентированной бифуркации в представленном клиническом случае.

В целом имплантация каркасов из полимерных материалов способствует более физиологическому заживлению. Протрузия балок стента Absorb (значительно крупнее аналогичных у лекарственных стентов) в просвете артерии становится триггером неоинтимальной пролиферации. Завершается процесс формирования слоя неонтимы, который состоит из соединительной ткани и гладкомышечных клеток, которые надежно покрывают атеросклеротическую бляшку. В литературе сообщается, что

неонтима после установки стентов Absorb обеспечивает стабилизацию бляшек [7], а, значит, в примере формирования мембранной неокарины может рассматриваться как довольно прочная структура с низкой степенью вероятности надрыва и дислокации.

Absorb благодаря своей биосовместимости сам по себе является мощным фактором физиологического сосудистого ремоделирования. Указанные свойства скаффолдов позволяют в будущем рассматривать их в качестве сосудомодулирующих имплантов и имеют перспективу отказа от токсичных в определенной мере цитостатических препаратов.

Имплантация биодеградируемых стентов методом SKS в литературе не описана. Иные техники бифуркационного стентирования одним или двумя биодеградируемыми стентами встречаются отдельными сообщениями и никакие исследования по ним не проводились.

Все вышесказанное позволяет полагать, что отзыв биодеградируемых стентов и отказ от их применения является лишь временной мерой, направленной на углубление доклинических исследований.

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

Литература/References

1. Karpov UA, Samko AN, Buza VV. Coronary angioplasty and stenting. Medical news agency. Moscow, 2010. pp. 263-273. (In Russ.) Карпов Ю. А., Самко А. Н., Буза В. В. Коронарная ангиопластика и стентирование. Медицинское информационное агентство. Москва, 2010. сс. 263-273. ISBN: 978-5-8948-1819-1.
2. Asadov DA, Sukhorukov OE, Kuznetsova IE, et al. Percutaneous Coronary Interventions using Drug Eluting Stents: Past, Present and Future (Review of Literature). International Journal of Interventional Cardioangiolog. 2013;32:45-50. (In Russ.) Асадов Д. А., Сухоруков О. Е., Кузнецова И. Э. и др. Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое настоящее и будущее (обзор данных литературы). Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013;32:45-50.
3. Asadov DA, Sukhorukov OE, Kuznetsova IE, et al. The Prospects of using Biodegradable Stents in Treatment of Atherosclerotic Vascular Diseases (Review of Literature). International Journal of Interventional Cardioangiolog. 2013;32:51-6. (In Russ.) Асадов Д. А., Сухоруков О. Е., Кузнецова И. Э. и др. Перспективы применения биодеградируемых стентов в лечении атеросклеротических заболеваний сосудов (обзор данных литературы). Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013;32:51-6.
4. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-Year clinical outcomes with Everolimus-Eluting Bioresorbable coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. J Am Coll Cardiol. 2017;70(23):2875-7. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.010.
5. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. Eur Heart J. 2015;36(47):3332-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv435.
6. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. Eurointervention. 2014;10:545-60. doi:10.4244/EIJV10I5A97.
7. Vahl TP, Gaisor P, Gongora CA, et al. Four-year polymer biocompatibility and vascular healing profile of a novel ultrahigh molecular weight amorphous PLLA bioresorbable vascular scaffold: an OCT study in healthy porcine coronary arteries. Eurointervention. 2016;12:1510-18. doi:10.4244/EIJ-D-16-00308.

Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19

Винокуров И. А.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Читайте статью **“Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией”**, авторов Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. в разделе **Оригинальные статьи**, стр. 82-86

Ключевые слова: COVID-19, острая ишемия нижних конечностей, тромбоз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/05-2021

Принята к публикации 13/05-2021



Для цитирования: Винокуров И. А. Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2932. doi:10.15829/1728-8800-2021-2932

Acute lower limb ischemia in the context of the COVID-19 pandemic

Vinokurov I. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

See **“Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia”** Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. in **Original articles**, pp. 82-86

Keywords: COVID-19, acute lower limb ischemia, thrombosis.

Relationships and Activities: none.

Vinokurov I. A. ORCID: 0000-0003-0433-2523

Corresponding author: docvin.med@gmail.com

Received: 11/05-2021

Accepted: 13/05-2021

For citation: Vinokurov I. A. Acute lower limb ischemia in the context of the COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2932. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2932

ОИНК — острая ишемия нижних конечностей, COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019.

В конце 2019г в Китайской Народной Республике выявлен новый вариант коронавируса, инфицирование которым распространилось на весь мир [1]. В ходе множества исследований было установлено, что инфицирование COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) приводит к гиперкоагуляции крови, и, соответственно, увеличивает риск образования тромбов в различных сосудистых бассейнах [2].

Одно из состояний, связанных с острой тромботической (эмболической) окклюзией магистральных артерий, — острая ишемия нижних конечностей (ОИНК).

В результате длительного изучения этой проблемы (начиная с 60-х годов прошлого века) медицинское сообщество научилось достаточно эффективно восстанавливать кровоток у таких больных, разработаны методы медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного лечения в зависимости от тяжести клинических проявлений и сроков острой окклюзии артерий [3].

На момент написания работы в поисковой системе PubMed было опубликовано >125 тыс. различных исследований о лечении, профилактике

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: docvin.med@gmail.com

[Винокуров И. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-0433-2523].

COVID-19 и его влиянии на течение острых и хронических заболеваний. К этому же периоду в базе публикаций найдено всего 88 статей, в которой рассматривается влияние инфекции на течение ОИНК. Большинство из них представлено клиническими случаями.

В анализе результатов лечения COVID-19 из Турции было описано, что частота развития ОИНК у больных, находящихся в стационаре при постоянном лечении низкомолекулярными гепаринами, составила 0,9%. Сроки развития данного осложнения от появления первых симптомов инфицирования составили 13 сут. [4]. Исследование из США продемонстрировало, что при общем снижении экстренной хирургической патологии выросло количество urgentных сосудистых вмешательств [5].

Кроме того, появляются доклады о появлении совершенно нетипичных для данной патологии пациентов. Так, в Италии было зарегистрировано два случая развития спонтанного тромбоза артерий нижних конечностей у молодых больных без коморбидных заболеваний [6]. Авторы из США продемонстрировали случай развития ОИНК у больного с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, на фоне профилактического лечения низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин) [7].

Несмотря на небольшое число исследований в современной литературе, актуальность проблемы высокая. Привычные сосудистым хирургам методы лечения явно недостаточны с учетом вирус-индуцированной гиперкоагуляции. Авторы отмечают десятикратное увеличение числа больных с ОИНК в стационаре ($p < 0,001$), и увеличение летальных исходов до 40% [8] после хирургического вмешательства по этому поводу. В этом же исследовании было продемонстрировано явное положительное влияние внутривенной инфузии гепарина в послеоперационном периоде на снижение частоты летальных исходов ($p = 0,042$).

В другом исследовании была отмечена высокая частота тяжелой 2А и 2Б степени ОИНК у пациентов, а также увеличение частоты технических неудач выполнения тромбэктомии и ампутаций до 30% [9].

Существует мнение, что в сложившейся в мире ситуации, учитывая гиперкоагуляцию, высокие риски послеоперационных осложнений при использовании искусственной вентиляции легких у больных, следует выполнять эндоваскулярные вмешательства, которые позволят под местной анестезией восстановить кровообращение в конечности и потенциально снизят риск от хирургического вмешательства [10].

Преимуществом такого подхода может быть эффективность действия фибринолитических пре-

паратов, которые используются для “растворения” тромбов в магистральных артериях, на микроциркуляцию, что потенциально снизит частоту ретромбозов. Однако в современной российской действительности отделения сосудистой хирургии имеют малый опыт выполнения подобных вмешательств, катетерный тромболизис до сих пор остается уделом крупных научных учреждений [11, 12].

Наиболее часто в России используется метод открытой реваскуляризации — тромбэктомия. Однако она сопровождается высокой летальностью и требует изучения послеоперационной антикоагулянтной/антиагрегантной терапии. Из имеющихся на сегодняшний день сведений оптимальным препаратом (с учетом выполненной операции) является гепарин [13]. В то же время инъекционные формы ограничены в применении госпитальным периодом. Основная масса исследований, посвященных применению антикоагулянтов, оценивает риски развития венозных, а не артериальных тромбозов. Из представленных данных в работе Fahad A. M., et al. “*Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia*”, артериальные тромбозы могут возникать у некоморбидных больных на фоне антикоагулянтной терапии. В связи с этим вопрос, “какие препараты использовать на постгоспитальном этапе после реваскуляризации конечности?”, следует изучать отдельно; на данный момент ответа, к сожалению, нет. Приходится ориентироваться на схемы лечения венозных тромбозов, что не совсем корректно.

Стандартной терапией после вмешательств на периферических артериях является применение аспирина, в последние годы все шире к терапии дополняют ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. [14]. Доза антикоагулянтов в представленной схеме явно недостаточна у больных с COVID-19, в связи с этим логичным предложением будет использование рекомендаций форума по антикоагулянтной терапии [15]. Применительно к ривароксабану дозировка составляет 10 мг/сут.

ОИНК является urgentной сосудистой патологией, требующей в большинстве случаев хирургического лечения. На фоне пандемии COVID-19 увеличилось общее число заболевших и ухудшились результаты хирургического лечения. В российской действительности наиболее распространенным методом хирургического лечения остается открытая операция, которая требует в послеоперационном периоде более агрессивной антикоагулянтной терапии.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
3. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(2):173-218. doi:10.1016/j.ejvs.2019.09.006.
4. Topcu AC, Ozturk-Altunyurt G, Akman D, et al. Acute Limb Ischemia in Hospitalized COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;S0890-5096(21)00233-8. doi:10.1016/j.avsg.2021.03.003.
5. Ilonzo N, Koleilat I, Prakash V, et al. The Effect of COVID-19 on Training and Case Volume of Vascular Surgery Trainees. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;1538574420985775. doi:10.1177/1538574420985775.
6. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10236):1546. doi:10.1016/S0140-6736(20)31051-5.
7. Gubitosa JC, Xu P, Ahmed A, et al. COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. *Cureus*. 2020;12(9):e10655. doi:10.7759/cureus.10655.
8. Bellostà R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1864-72. doi:10.1016/j.jvs.2020.04.483.
9. Sánchez JB, Cuipal Alcalde JD, Ramos Isidro R, et al. Acute Limb Ischemia in a Peruvian Cohort Infected by COVID-19. *Ann Vasc Surg*. 2021;72:196-204. doi:10.1016/j.avsg.2020.12.005.
10. Aasen M, Blecha M. Percutaneous Revascularization for COVID-19 Induced Spontaneous Arterial Thrombosis. *Vasc Endovascular Surg*. 2021;15385744211010445. doi:10.1177/15385744211010445.
11. Gadeev AK, Bredikhin RA. Treatment of patients with acute ischemia of the lower extremities: selective thrombolysis or open surgery? *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;4:37-4. (In Russ.) Гадеев А.К., Бредихин Р.А. Лечение больных с острой ишемией нижних конечностей: селективный тромболизис или открытые хирургические вмешательства? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;4:37-4.
12. Maksimov AV, Gaysina EA, Nuretdinov RM. Regional thrombolysis in case of acute lower limb ischemia. *Practical Medicine*. 2018;16(7-part 2):55-8. (In Russ.) Максимов А.В., Гайсина Э.А., Нуретдинов Р.М. Регионарный тромболизис при острой ишемии нижних конечностей. *Практическая медицина*. 2018;16(7-2):55-8.
13. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(2):L211-7. doi:10.1152/ajplung.00199.2020.
14. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-80. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.079.
15. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. doi:10.1007/s11239-020-02138-z.

Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19

Казанцев А. Н.

ГБУЗ Александровская больница. Санкт-Петербург, Россия

Читайте статью **“Сравнительный анализ результатов применения тромбэктомии и консервативного лечения при острой ишемии конечностей у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией”**, авторов Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. в разделе **Оригинальные статьи**, стр. 82-86

Ключевые слова: COVID-19, тромбэктомия, тромбоз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/05-2021

Принята к публикации 12/05-2021



Для цитирования: Казанцев А. Н. Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2931. doi:10.15829/1728-8800-2021-2931

Thrombectomy vs conservative therapy in patients with COVID-19

Kazantsev A. N.

Alexandrovskaya hospital. Saint-Petersburg, Russia

See **“Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia”** Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. in **Original articles**, pp. 82-86

Keywords: COVID-19, thrombectomy, thrombosis.

Relationships and Activities: none.

Kazantsev A. N. ORCID: 0000-0002-1115-609X.

Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 11/05-2021

Accepted: 12/05-2021

For citation: Kazantsev A. N. Thrombectomy vs conservative therapy in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2931. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2931

BCA — внутренняя сонная артерия, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019.

Статья *“Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia”* авторов Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M. посвящена крайне актуальной проблеме периода пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019), с которой столкнулось мировое медицинское сообщество, — периферический артериальный тромбоз. Авторы описывают результаты лечения двух групп больных с хирургической тромбэктомией и медикаментозным лечением. Важный вывод, который демонстрируется в этой работе,

сообщает о том, что оба метода коррекции обладают сопоставимой эффективностью. Иными словами, ни один из них не позволяет с полной уверенностью добиться удовлетворительного исхода реваскуляризации без высокого риска повторного тромбоза и ампутации конечности.

Многочисленные сообщения в международной литературе свидетельствуют об отсутствии “золотого стандарта” лечения больных с периферическими артериальными тромбозами на фоне COVID-19 [1]. Дефицит исследований по этому поводу сформирован

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

[Казанцев А. Н. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X].

ровал неопределенность в решении данной проблемы. Подавляющее большинство сердечно-сосудистых хирургов реализуют способы реперфузии согласно действующим рекомендациям, созданным до пандемии COVID-19 [2]. Однако их эффективность остается под вопросом. По разным отчетам частота повторных тромбозов и ампутаций после качественно выполненной тромбэктомии может достигать 50% в этой когорте больных [1]. Причина кроется в том, что оперирующие хирурги следуют консервативным взглядам на выбор стратегии лечения периферического “ковидного” тромбоза, упуская механизм развития заболевания. Если в привычной практике наиболее частый генез тромбоза связан с дебютом мультифокального атеросклероза, то в условиях COVID-19 сформировалось четвертое звено этого состояния.

С одной стороны, это выраженная коагулопатия с повышением уровней D-димера, фибриногена, протромбина. Такая комбинация способна вызывать изменения, характерные для ДВС-синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) с уменьшением времени образования сгустка и увеличением его максимальной плотности [3]. Манифестация этого состояния приводит к тромбозам макро- и микроциркуляторного русла. И если с первой можно справиться посредством открытой тромбэктомии катетером Фогарти или эндоваскулярной тромбэкстракцией, то восстановить капиллярный кровоток зачастую невозможно даже с применением мощных тромболитических средств [1, 3]. В свою очередь в практике отмечается, что введение тромболитиков на фоне коагулопатии у пациентов с COVID-19 в ряде случаев сопровождается развитием спонтанных гематом, что требует открытой радикальной операции, не всегда возможной ввиду высокого риска неэффективного гемостаза.

Другой механизм развития периферических тромбозов заключается в активации гипервоспаления с развитием “цитокинового шторма”. Повышение уровней фактора некроза опухолей, интерлейкина-6, интерлейкина-1 β способно индуцировать внутрисосудистую коагулопатию с последующим каскадом негативных реакций, вносящих весомый вклад в развитие системного процесса [3].

Немаловажной является и роль самого SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром). Ввиду наличия сверхэкспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, вирус проникает в эндотелиоциты, вызывая множественные повреждения стенки артерии с развитием эндотелиита. В свою очередь, предшествующее данному состоянию атеросклеротическое поражение, как правило, усугубляет течение патологического процесса [3]. Эта за-

кономерность может объяснить более частое развитие периферических тромбозов на фоне COVID-19 у пациентов пожилого возраста. Среди них диагностика мультифокального атеросклероза может достигать 80%, с локализацией не только в периферических, но и в коронарных, и в церебральных артериях, сопровождаясь развитием инфаркта миокарда, инсульта, летального исхода [2]. Таким образом, представленная закономерность объясняет причинно-следственную связь высоких показателей смертности в возрастной когорте населения.

Заключительным звеном в развитии тромбоза является длительная иммобилизация пациентов. Больные с COVID-19 страдают гипоксемической дыхательной недостаточностью, одышкой при минимальной физической активности, внебольничной полисегментарной пневмонией [1, 3]. Такие обстоятельства сопряжены с вынужденным постельным режимом. Одним из элементов эффективной кислородной поддержки в этих условиях является состояние больного в прон-позиции, что обеспечивает большую мобильность грудной полости во время дыхания. Находясь в строгом постельном режиме на протяжении всего острого периода заболевания, который может длиться >7 сут., пациенты ставят точку в триаде Вирхова: гиперкоагуляция + повреждение эндотелия + стаз [3].

Возвращаясь к методам хирургического лечения пациентов с периферическими тромбозами, которые указаны в действующих рекомендациях, необходимо заметить, что все они направлены на экстракцию тромба при поддержке антикоагулянтной и дизагрегантной терапии [1, 2]. Однако их эффективность находится на неоптимальном уровне с высоким риском повторных тромбозов и ампутаций конечности [1]. Причина заключается в невозможности удалить обширный участок эндотелия атеросклеротически измененной (без наличия гемодинамически значимых стенозов и окклюзий) артерии. В качестве доказательства данному заключению можно привести примеры экстренной каротидной эндартерэктомии у больных с острым тромбозом внутренней сонной артерии (ВСА) на фоне COVID-19. Данная операция направлена на удаление атеросклеротической бляшки вместе с измененным эндотелием из просвета ВСА [4]. В конечном итоге повторных тромбозов ВСА в этой когорте больных не наблюдается [5]. Провести же подобную открытую эндартерэктомию на протяженном участке, к примеру, берцовых артерий, не представляется возможным ввиду анатомических особенностей.

Результаты статьи “*Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia*”, а также накопленный за прошедший год пандемии опыт свидетельствуют о том, что эффективного способа лечения и профилак-

тики тромбозов периферического артериального русла на сегодня не существует. Современная противовирусная, иммуномодулирующая, противовоспалительная терапия не позволяют ингибировать развитие эндотелиита. В свою очередь, открытая тромбэктомия, эндоваскулярная тромбоэкстракция, медикаментозное лечение способны восстановить магистральную гемодинамику, но ренсировать микроциркуляторное русло в условиях повреждения эндотелия они не могут. В конечном итоге сформировалась необходимость в обновлении действующих российских и международ-

ных рекомендаций с учетом современных обстоятельств. Таким образом, в условиях отсутствия универсального высокоэффективного метода лечения больных с периферическими артериальными тромбозами на фоне COVID-19, единственным правильным выходом из ситуации является профилактика данного заболевания посредством своевременной вакцинации препаратом “Спутник V”.

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

Литература/References

1. Linets YuP, Artyukhov SV, Kazantsev AN, et al. Thrombosis in the structure of surgical complications of COVID-19. Emergency. 2020;21(4):24-9. (In Russ.) Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. и др. Тромбозы в структуре хирургических осложнений COVID-19. Скорая медицинская помощь. 2020;21(4):24-9. doi:10.24884/2072-6716-2020-21-4-24-29.
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb arterial diseases. Angiology and vascular surgery. 2019;25(2), suppl.2. p. 110. (In Russ.) Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;25(2), прил. 2. с. 110. http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf
3. Vertkin AL, Avdeev SN, Roitman EV, et al. Questions of treatment of COVID-19 from the standpoint of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. Preventive medicine. 2021;24(4):45-51. (In Russ.)
4. Vertkin A. L., Avdeev S. N., Roitman E. V. и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина. 2021;24(4):45-51. doi:10.17116/profmed20212404145.
5. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. Angiology and Vascular Surgery. 2019;25(1):101-7. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
6. Cancer-Perez S, Alfayate-García J, Vicente-Jiménez S, et al. Symptomatic Common Carotid Free-Floating Thrombus in a COVID-19 Patient, Case Report and Literature Review. Ann Vasc Surg. 2021:S0890-5096(21)00194-1. doi:10.1016/j.avsg.2021.02.008.

Негативное прошлое и взгляд в будущее

Мазаев В. П.

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

Читайте статью **“Пятилетний результат имплантации биodeградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования”**, авторов Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Фоменко В. В., Азаров А. В., Семитко С. П. в разделе **Оригинальные статьи**, стр. 87-95

Ключевые слова: стентирование, скафолд, отдаленные результаты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/05-2021

Принята к публикации 28/05-2021



Для цитирования: Мазаев В. П. Негативное прошлое и взгляд в будущее. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2930. doi:10.15829/1728-8800-2021-2930

Poor past and look forward

Mazaev V. P.

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

See **“Five-year outcomes of implantation of Absorb biodegradable stents using the bifurcation stenting technique: a case report”** Ioseliani D. G., Asadov D. A., Fomenko V. V., Azarov A. V., Semitko S. P. in **Original articles**, pp. 87-95

Keywords: stenting, scaffold, long-term outcomes.

Relationships and Activities: none.

Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296.

Corresponding author: vmazaev@gnicpm.ru

Received: 21/05-2021

Accepted: 28/05-2021

For citation: Mazaev V. P. Poor past and look forward. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2930. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2930

Scaffold (скаффолд) — как стент не из металла, был создан для реализации фантастической идеи: применить при коронарной ангиопластике рассасывающееся со временем устройство, и состоял он из полимера, дополненного антипролиферативным покрытием (эверолимус-элюирующий биорезорбируемый каркас), чтобы сохранить в дальнейшем функциональные свойства коронарных артерий и избежать отсроченных проблем, свойственных металлическим стентам.

Столь захватывающая идея была с энтузиазмом принята в начале двадцатых годов XXI в меди-

цинским сообществом. На основании результатов одногодичного рандомизированного исследования Absorb III, использование скаффолдов было одобрено FDA (Food and Drug Administration). Скаффолды рассматривались как элемент новой эры в интервенционной технологии. Было начато масштабное внедрение и изучение нового технологического решения при выполнении чрескожных коронарных вмешательств при многолетних рандомизированных клинических исследованиях с однотипным дизайном: Absorb II, Absorb Japan, Absorb China, Prospect Absorb.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vmazaev@gnicpm.ru

[Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296].

Вместе с тем, уже в начальных исследованиях был отмечен факт тромбозов скаффолдов и развитие инфарктов миокарда. Инфаркты миокарда в зоне ранее установленных каркасов в течение первого года наблюдались значительно чаще, чем при применении технологично продвинутых металлических стентов [1-4]. Это привело к прекращению в 2017г фирмой Abbott производства скаффолдов. Далее, в клинических рекомендациях были занижены показания для использования скаффолдов: не применять или использовать только в клинических исследованиях.

Прекращение производства скаффолдов не остановило начатые клинические наблюдения, запланированные сроком до 7 лет. Основная идея заключалась в следующем: тромбозы в скаффолдах возникали особенно часто в первый месяц наблюдения, но в дальнейшем на графике осложнений направление кривой при скаффолдах располагались параллельно кривой осложнений при металлических стентах, что предполагало стабилизацию в развитии осложнения при скаффолде.

Эти наблюдения давали надежды на реализацию основной идеи о благоприятном течении коронарной болезни после рассасывания каркасов.

Трехлетние наблюдения не были оптимистичными, но в интервале от трех до пяти лет различий в целевых осложнениях при использовании скаффолдов или металлических стентов отмечено не было [5-8].

Литература/References

1. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2479-91. doi:10.1016/S0140-6736(16)32050-5. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10071):804.
2. Elias J, van Dongen IM, Kraak RP, et al. Mid-term and long-term safety and efficacy of bioresorbable vascular scaffolds versus metallic everolimus-eluting stents in coronary artery disease: A weighted meta-analysis of seven randomised controlled trials including 5577 patients. *Neth Heart J*. 2017;25:429-38. doi:10.1007/s12471-017-1008-x.
3. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:2319-28. doi:10.1056/NEJMoa1614954.
4. Mukherjee D. Device Thrombosis with Bioresorbable Scaffolds. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2388-9. doi:10.1056/NEJMe1703202.
5. Ali ZA, Gao R, Kimura T, et al. Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials. *Circulation*. 2018;137(5):464-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031843.
6. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, et al; ABSORB III Investigators. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1895-903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042584.
7. Räber L, Ueki Y. Bioresorbable Scaffolds: Unfulfilled Prophecies. *Circulation*. 2019;140(23):1917-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043773.
8. Smits PC, on behalf of the COMPARE-ABSORB investigators. 3-year results from the COMPARE-ABSORB trial. Presented at virtual CRT 2021, March 13, 2021. https://www.cerc-europe.org/wp-content/uploads/CRT-2021_COMPARE-ABSORB_final-1.pdf.

Пример позитивного пятилетнего, тщательно выполненного клинического наблюдения с коронарографией и оптической когерентной томографией представлен в публикуемой статье Иоселиани Д. Г. и др. “Пятилетний результат имплантации биодegradуемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования”.

Отмеченные некоторые позитивные результаты использования скаффолдов могут быть в ряду стимулов для дальнейшего совершенствования технологии изготовления рассасывающихся каркасов с новым дизайном, более тонкой структурой или другим материалом для каркаса [Multiple presenters. BRS: Is there a future for the technology. Presented at: CRT 2020. February 24, 2020. <https://youtu.be/RLSqrH-qoEJ>].

Отсутствие отдаленных значимых преимуществ интервенционного лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (Courage и Ischemia) дает основание проводить поиск новых технологических решений для чрескожных коронарных вмешательств, заключающихся, в частности, в замене металлических стентов, устанавливаемых во множестве и навсегда.

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

Использование прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии

Воловченко А. Н., Андреев Д. А., Меситская Д. Ф.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы антикоагулянтной подготовки к проведению плановой электрической кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Предложены обновленные схемы подготовки к электрической кардиоверсии и обсуждается возможность использования прямых пероральных антикоагулянтов с этой целью.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, антикоагулянтная терапия, прямые пероральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании.

Поступила 07/06-2021

Получена рецензия 14/06-2021

Принята к публикации 17/06-2021



Для цитирования: Воловченко А. Н., Андреев Д. А., Меситская Д. Ф. Использование прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2939. doi:10.15829/1728-8800-2021-2939

Direct oral anticoagulants for electrical cardioversion

Volovchenko A. N., Andreev D. A., Mesitskaya D. F.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article discusses the issues of anticoagulant preparation for elective electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Updated preparation regimens for electrical cardioversion are proposed, as well as the potential of using direct oral anticoagulants for this purpose is discussed.

Keywords: atrial fibrillation, electrical cardioversion, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants.

Relationships and Activities. The article was prepared with the financial support of Pfizer Innovations LLC. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of the company.

Volovchenko A. N.* ORCID: 0000-0002-0923-735X, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Mesitskaya D. F. ORCID: 0000-0003-3541-6041.

*Corresponding author: dr.volovchenko@mail.ru

Received: 07/06-2021

Revision Received: 14/06-2021

Accepted: 17/06-2021

For citation: Volovchenko A. N., Andreev D. A., Mesitskaya D. F. Direct oral anticoagulants for electrical cardioversion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2939. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2939

ABK — антагонисты витамина К, АКТ — антикоагулянтная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОШ — отношение шансов, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКВ — электрическая кардиоверсия, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Введение

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), такие как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, согласно официальным рекомендациям, занимают ведущее место в лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП). На основании данных, полученных в больших рандомизированных

исследованиях, использование этих препаратов у больных, как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП не поддаются сомнению. В настоящее время множество работ направлены на изучение использования ПОАК в особых случаях, таких как проведение электрической кардиоверсии (ЭКВ).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.volovchenko@mail.ru

Тел.: +7 (926) 027-97-39

[Воловченко А. Н.* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением клиники кардиологии УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-0923-735X, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, директор клиники кардиологии УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Меситская Д. Ф. — к.м.н., зав. учебной частью кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3541-6041].

Тактика подготовки к ЭКВ

Восстановление синусового ритма является важнейшим компонентом лечения больных с ФП. Ранее опубликованные исследования показали, что тактика контроля ритма сердца не имеет существенных преимуществ в улучшении прогноза перед тактикой контроля частоты сердечных сокращений [1-3]. Однако в 2020г были представлены результаты исследования EAST-AFNET 4 (Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation) [4], в котором тактика контроля ритма у пациентов с ранней ФП и дополнительными факторами риска ассоциируется со снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Также тактика контроля ритма рекомендуется для улучшения качества жизни у симптомных пациентов с ФП [5].

Как известно, затянувшиеся эпизоды ФП в большинстве случаев возможно устранить лишь с помощью ЭКВ. Применение медикаментозной кардиоверсии в России ограничено в связи с отсутствием разрешенных к использованию препаратов, таких как флекаинид, вернакалант. ЭКВ значительно эффективней фармакологической кардиоверсии и имеет минимальное количество осложнений.

Частота использования ЭКВ по некоторым данным может достигать 5% от всех госпитализированных больных с диагнозом ФП [6]. По отечественным данным частота проведения плановой ЭКВ в некоторых центрах достаточно высокая, например, в клинике кардиологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова частота достигает 100 процедур в год [7].

Главной проблемой при выполнении ЭКВ является высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), который по разным данным составляет 1-5% [8], причем риск инсульта сопоставим у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП. Риск ТЭО в отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии (АКТ) является самым высоким в течение первой недели после ЭКВ [9, 10].

При подготовке к проведению ЭКВ у больных с длительностью ФП >48 ч для профилактики ТЭО возможны два подхода. Одним из подходов, по данным наблюдательных когортных исследований, является назначение антагонистов витамина К (АВК) с целевым международным нормализованным отношением (МНО) 2,0-3,0 в течение, по крайней мере, 3 нед. перед ЭКВ и дальнейшей терапией, как минимум, в течение 4 нед. Второй подход — непосредственное исключение внутрисердечного тромбоза, включая ушко левого предсердия, с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) с сокращенным сроком антикоагулянтной подготовки перед ЭКВ [11]. Этот подход предусматривает краткосрочную АКТ перед ЭКВ.

В предыдущей версии европейских клинических рекомендаций по лечению пациентов с ФП от 2016г [12] ПОАК в рекомендованные схемы подго-

товки к ЭКВ не входили. Соответственно должна была быть использована схема с варфарином и нефракционированным (НФГ) или низкомолекулярным (НМГ) гепаринами до достижения целевых значений МНО. В рекомендациях по лечению пациентов с ФП 2020г на основании полученных данных прием ПОАК отнесен к наивысшему IA классу доказательности [13]. При этом проведение терапии “моста”, т.е. временного перехода на терапию НМГ или НФГ, не требуется.

Результаты исследований ПОАК

Первые данные о возможности использовании ПОАК в случае проведения ЭКВ были получены при субанализах основных исследований RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ENGAGE-AF (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation) [14-16]. При этом стоит отметить, что в исследовании ROCKET-AF планируемая ЭКВ являлась критерием исключения.

Всего в рамках исследования RE-LY [14] было выполнено 1983 ЭКВ у 1270 пациентов. Все пациенты, которым выполнялась ЭКВ, при субанализе исследования были разделены на 3 группы: 664 пациента получали варфарин, 672 — дабигатран в дозе 150 мг/2 раза/сут., 647 — дабигатран в дозе 110 мг/2 раза/сут. Согласно протоколу исследования ЭКВ выполнялась после как минимум 3-недельной АКТ у 85,5% пациентов в группе варфарина, у 79,2% пациентов в группе дабигатрана-150 и у 76,4% пациентов в группе дабигатрана-110 (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p<0,0001$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p=0,002$). Частота инсульта и системной эмболии в течение 30 сут. после ЭКВ была низкой: 0,77% в группе дабигатрана-110, 0,30% в группе дабигатрана-150 и 0,60% в группе варфарина, и значимо не различалась во всех группах (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p=0,71$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p=0,45$). Большие кровотечения были редкими во всех группах — 1,7, 0,6 и 0,6% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно.

Из этого исследования был сделан вывод, что частота инсультов и системных эмболий, а также кровотечений после ЭКВ была низкой как в группе дабигатрана, так и в группе варфарина.

В исследовании ARISTOTLE [16] ЭКВ проводилась у 540 больных с ФП: 265 пациентов были рандомизированы в группу апиксабана и 275 пациентов в группу варфарина. В 75% случаев ЭКВ была выполнена в течение года после начала исследова-

ния. В течение 1 мес. после вмешательства случаев ишемического инсульта или системных эмболий не регистрировали. Умерли 2 (0,5%) больных из группы варфарина и 2 (0,6%) из группы апиксабана. Частота больших кровотечений была сопоставимой в двух группах.

Исследование X-VERT (Explore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) [17] — проспективное рандомизированное открытое, специально спланированное для сравнения эффективности и безопасности приема ривароксабана и АВК (с гепарином и без) как у пациентов, ранее не получавших АКТ, так и у больных, находящихся на постоянном приеме такой терапии.

В исследование включали пациентов >18 лет с пароксизмом гемодинамически устойчивой неклапанной ФП длительностью >48 ч или неизвестной давности. Далее проводилась рандомизация в соотношении 2:1 — ривароксабан в дозе 20 мг (при снижении клиренса креатинина <50 мл/мин — 15 мг/сут.) или АВК с МНО 2,0-3,0. Восстановление синусового ритма выполнялось в ранние сроки (через 1-5 сут. от рандомизации) после выполнения ЧП-ЭхоКГ и исключения внутрисердечного тромбоза на фоне адекватной антикоагулянтной терапии или в отложенные сроки (прием АКТ в течение ≥ 3 нед.).

Из исследования исключали пациентов с предшествующим тромбоемболическим событием, инфарктом миокарда (ИМ), инсультом в предшествующие 14 сут., тяжелым инсультом в течение 3 мес., транзиторной ишемической атакой (ТИА) в течение предшествующих 3 сут.; тромбозом или миксомой в полости сердца, тяжелым митральным стенозом, искусственными клапанами сердца; активным кровотечением или высоким риском кровотечения; клиренсом креатинина <30 мл/мин; приемом ацетилсалициловой кислоты >100 мг/сут. или двойной антитромбоцитарной терапии; приемом сильных ингибиторов СYP3A4 и гликопротеина Р.

В группе ранней ЭКВ ривароксабан назначался минимум за 4 ч до процедуры восстановления синусового ритма. В группе отложенной ЭКВ терапия антикоагулянтами проводилась в течение 3-8 нед. до восстановления ритма. АКТ ривароксабаном считалась адекватной, если пациент принял $\geq 80\%$ препарата. В случае АВК критерием адекватности считалось поддержание МНО в целевом диапазоне в течение как минимум 3 нед. После ЭКВ пациенты получали исследуемые препараты в течение 6 нед.

Первичной конечной точкой по эффективности являлись комбинация инсульта, ТИА, эпизодов периферической эмболии, ИМ и сердечно-сосудистой смерти. Вторичные конечные точки по эффектив-

ности: смерть от всех причин; инсульт/ТИА/периферическая эмболия/ИМ/смерть от всех причин; индивидуальные компоненты комбинированной первичной конечной точки.

Первичной конечной точкой по безопасности являлись большие кровотечения — по критериям Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH), а вторичной — все кровотечения.

В исследование были включены 1584 пациента, рандомизированы — 1504: 1002 пациента в — группу ривароксабана, 502 — в группу АВК. В окончательный анализ было включено 1470 пациентов. По основным исходным характеристикам группы ривароксабана и АВК были сравнимы между собой.

Ранняя ЭКВ была проведена в 58% случаев, 42% пациентов попали в группу отсроченной ЭКВ (у 10,1% из них все равно была выполнена ЧП-ЭхоКГ). В случае отсроченной ЭКВ в запланированное время она была выполнена у 77% пациентов группы ривароксабана и 36,3% пациентов группы АВК ($p<0,001$), что было обусловлено задержкой из-за неадекватной АКТ. Медиана времени до ЭКВ в случае отсроченного восстановления синусового ритма составила 22 сут. в группе ривароксабана и 30 сут. в группе АВК ($p<0,001$). В 86,8% ЭКВ оказалась успешной, и это не зависело ни от группы исследования (ривароксабан 87,4%, АВК 85,3%), ни от времени проведения ЭКВ (86,5% в группе ранней ЭКВ, 87,5% в группе отсроченной ЭКВ).

Первичная конечная точка была отмечена у 5 больных в каждой из групп: 0,51% в группе ривароксабана, 1,02% в группе АВК — отношение шансов (ОШ) 0,50, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,15-1,73. Также не было выявлено отличий в группах как ранней, так и отсроченной ЭКВ по сравнению с АВК: 1) частота первичной конечной точки в группе ранней ЭКВ: ривароксабан — 0,71%, 95% ДИ: 0,24-1,76, АВК — 1,08%, 95% ДИ: 0,30-3,06; 2) в группе отсроченной ЭКВ: ривароксабан — 0,24%, 95% ДИ: 0,01-1,29, АВК — 0,93%, 95% ДИ: 0,17-3,26. Девять из 10 случаев неблагоприятных событий развились в первые 3 нед. после ЭКВ.

Частота как больших (0,61% в группе ривароксабана и 0,80% в группе АВК), так и всех кровотечений не различались в обеих группах (8,9% в группе ривароксабана и 7,2% в группе АВК).

Несмотря на недостаточную мощность исследования, ривароксабан в дозе 20 мг/сут. является адекватной альтернативой АВК в отношении эффективности и безопасности такого лечения с целью профилактики ТЭО при ЭКВ вне зависимости от выбранной тактики ранней или отсроченной ЭКВ.

Оставался открытым вопрос о возможности проведения ЭКВ у больных, ранее не получавших АКТ. С этой целью было спланировано и выполне-

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных исследований

	Субанализ RE-LY		X-VERT		EMANATE	
	Даби	НМГ/ABK	Рива	НМГ/ABK	Апи	НМГ/ABK
n	150 мг — 672 110 мг — 642	664	1002	502	753	747
Возраст	Нет данных		64,9±10,6	64,7±10,5	64,7±12,2	64,5±12,8
ФП <i>de novo</i>	Нет данных		238 (23,8%)	106 (21,1%)	505 (67,1)	504 (67,5)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Нет данных		>2 баллов 640 (63,9%)	>2 баллов 319 (63,5%)	2,4±1,7	2,4±1,7
АКТ <48 ч	Не проводили		578 (58,7%)	282 (57,2%)	287 (38,1)	289 (38,7)
Нагрузочная доза	Не использовали		Не использовали		331 (43,9%)	
ЭКВ	150 мг — 550 (81,8%) 110 мг — 554 (85,6%)	553 (83,3%)	841 (83,9%)	326 (64,9%)	461 (61,2%)	464 (62,1%)
Ранняя ЭКВ	Не проводили		585 (58,4%)	287 (57,2%)	331 (43,9%)	
Инсульт+ТЭО	150 мг — 2 (0,3%) 110 мг — 5 (0,7%)	4 (0,6%)	5 (0,51%)	5 (1,02%)	0	6 (0,8%)
Большие кровотечения	150 мг — 4 (0,6%) 110 мг — 11 (1,7%)	4 (0,6%)	6 (0,61%)	4 (0,80%)	3 (0,4%)	6 (0,8%)

Примечание: CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП). Рива — ривароксабан, Даби — дабигатран, Апи — апиксабан.

но исследование EMANATE (The Eliquis evaluated in acute cardioversion coMpared to usuAl treatmeNts for AnTicoagulation in subjects with non-valvular atrial fibrillation) [18]. В этом исследовании проводилось сравнение частоты ишемических (инсульт, системная тромбоэмболия) и геморрагических (больших и малых клинически значимых кровотечений) осложнений ЭКВ на фоне терапии апиксабаном или гепарином/варфарином у пациентов, ранее не получавших АКТ, в т.ч. возможность использования нагрузочной дозы апиксабана в случае выполнения экстренной ЭКВ.

Это было многоцентровое рандомизированное проспективное открытое исследование; в него включались пациенты с ФП, которым планировалось проведение ЭКВ, принимающие АКТ <48 ч. Критериями не включения являлись: митральный стеноз, противопоказания к антикоагулянтам, двойная антитромбоцитарная терапия, другие показания к АКТ. В исследование были включены 1500 пациентов, которых рандомизировали в две группы: прием апиксабана 5 мг 2 раза/сут. (или 2,5 мг 2 раза/сут. в случае наличия 2 из 3 нижеперечисленных факторов (возраст >80 лет, масса тела <60 кг или уровень креатинина плазмы >133 мкмоль/л) или НФГ/НМГ с переходом на варфарин с целевыми значениями МНО 2,0-3,0. ЭКВ проводилась после исключения тромбоза левого предсердия (при проведении ЧП-ЭхоКГ) или после предварительной АКТ в течение 3 нед. За 2 ч до экстренной ЭКВ в группе апиксабана пациент получал нагрузочную дозу препарата 10 мг (5 мг в случае необходимости снижения дозы). Длительность наблюдения после ЭКВ составляла 30±7 сут., в случае отказа от ЭКВ — 90 сут. Группы апиксабана и АВК

были сравнимы между собой по основным показателям. До рандомизации 61% пациентов не получали антикоагулянты. Нагрузочная доза была назначена 342 (46,5%) пациентам.

Первичной конечной точкой являлись ТЭО (инсульт + системная тромбоэмболия). В группе апиксабана не было зарегистрировано ни одного случая, а в группе АВК у 6 (0,8%) пациентов (p=0,0164), из них было 5 ишемических инсультов, 1 геморрагический.

Большие кровотечения были зафиксированы у 6 (0,8%) пациентов группы АВК и у 3 (0,4%) пациентов группы апиксабана, из них 1 получил нагрузочную дозу апиксабана. Клинически значимые малые кровотечения были выявлены у 13 пациентов группы АВК и у 11 пациентов группы апиксабана (из них 4 — у получивших удвоенную дозу). В группе апиксабана умерли 2 пациента (1 в подгруппе нагрузочной дозы), в группе АВК — 1 пациент.

У 7,1% исследуемых при ЧП-ЭхоКГ (всего было выполнено 840 процедур) был выявлен тромбоз левого предсердия, после чего все эти пациенты продолжили принимать антикоагулянты. За время наблюдения ни у одного из этих пациентов не было зафиксировано ТЭО. Повторную ЧП-ЭхоКГ выполняли, в среднем, через 37 сут. В группе апиксабана из 23 пациентов, которым выполнено повторное исследование, тромб сохранялся у 11 человек. В группе АВК повторное исследование было проведено у 18 пациентов, тромб сохранялся у 8 из них.

Результаты этого исследования показывают, что использование апиксабана является безопасным и эффективным при проведении ЭКВ. Кроме того, впервые показана возможность назначения нагрузочной дозы перед проведением экстренной ЭКВ, что позволяет выполнять ЭКВ в ближайшие

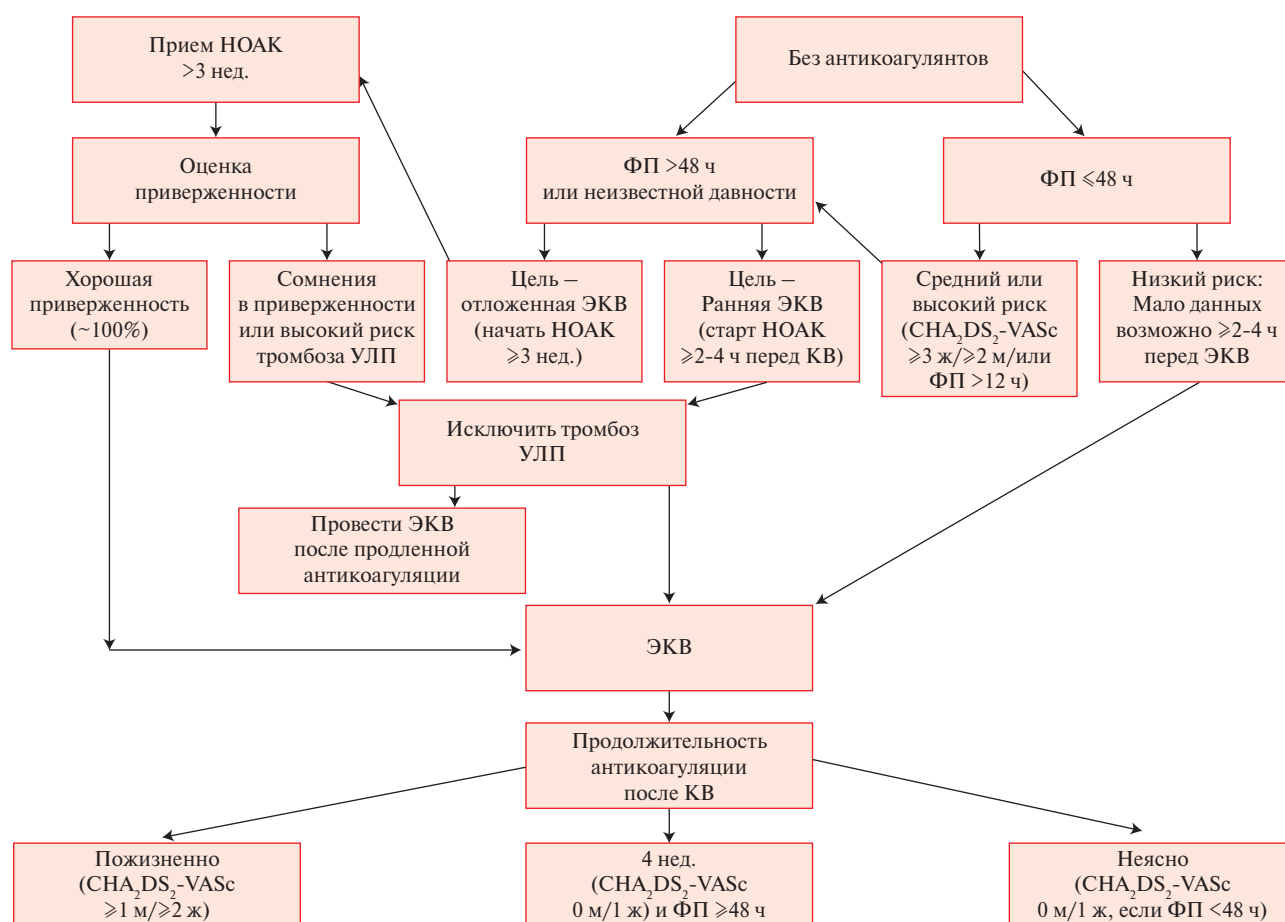


Рис. 1 Схема АКТ перед и после ЭКВ.

Примечание: НОАК — новые оральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, м — мужчины, ж — женщины. CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска ТЭО у больных с ФП).

часы и без использования парентеральных препаратов. На основании исследования EMANATE в официальную инструкцию к препарату Эликвис® были внесены дополнения: “Пациенты с ФП, которым требуется проведение ЭКВ, могут начать или продолжить применение препарата Эликвис®. В случае, если проведение ЭКВ требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, необходимо принять нагрузочную дозу в 10 мг с последующим приемом 5 мг 2 раза/сут.” [19].

Сравнительные данные основных исследований ПОАК суммированы в таблице 1.

В метаанализе 7 рандомизированных контролируемых исследований, включившем 7588 больных, перенесших процедуру ЭКВ, подтвердилось хорошее соотношение безопасности и эффективности ПОАК [20]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях в рамках реальной клинической практики [21-28].

В реальной клинической практике частота тромбоза ушка левого предсердия у пациентов, получавших ПОАК перед ЭКВ, остается низкой и сходной у различных препаратов, в т.ч. и на фоне приема варфарина [29-30].

Использование ПОАК приводит к укорочению времени до ЭКВ, лучшему комплаенсу пациента, снижению затрат при подготовке к ЭКВ по сравнению с варфарином [31-33].

В 2021г опубликовано практическое руководство EHRA (European Heart Rhythm Association) по использованию пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП, где изложены основные принципы проведения ЭКВ и тактики АКТ (рисунок 1) [34], в т.ч. описана возможность выполнения ранней ЭКВ у больных, не принимавших ранее АКТ.

Заключение

Таким образом, на основании данных, опубликованных к настоящему времени, европейское и российское общества кардиологов в качестве первой линии при подготовке и выполнении ЭКВ рекомендуют использование ПОАК. Апиксабан обладает благоприятным профилем безопасности (в исследовании EMANATE не было зарегистрировано ни одного эмболического события) и эффективности при проведении ЭКВ, что было подтверждено в реальной клинической практике. При этом только для апиксабана имеется доказанная нагрузочная

доза препарата, которая может быть использована при необходимости выполнения неотложной ЭКВ, что значительно расширяет возможности и упрощает проведение процедуры.

Литература/References

- Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-77. doi:10.1056/NEJMoa0708789.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. doi:10.1056/NEJMoa021328.
- Van Gelder I, Hagens V, Bosker H, et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40. doi:10.1056/NEJMoa021375.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al.; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi:10.1056/NEJMoa2019422.
- Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, et al. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7(6):896-904. doi:10.1161/hcq.0000000000000011.
- Rochlani YM, Shah NN, Pothineni NV, Paydak H. Utilization and Predictors of Electrical Cardioversion in Patients Hospitalized for Atrial Fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:8956020. doi:10.1155/2016/8956020.
- Novikova NA, Volovchenko AN. Direct oral anticoagulants during preparation to electric cardioversion. *Journal of Arrhythmology*. 2017;(88):18-24. (In Russ.) Новикова Н.А., Воловченко А.Н. Использование прямых пероральных антикоагулянтов при подготовке к электрической кардиоверсии. *Вестник аритмологии*. 2017;(88):18-24.
- Arias MA, Casares-Medrano J, Pachón M, Puchol A. Silent embolism after electrical cardioversion of atrial fibrillation: what does brain magnetic resonance imaging provide? *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(5):489. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.010.
- Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1187-92. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.089.
- Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace*. 2015;17(1):18-23. doi:10.1093/europace/euu189.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20. doi:10.1056/NEJM200105103441901.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.025.
- Flaker G, Lopes RD, Al Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.062.
- Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. doi:10.1093/eurheartj/ehu367.
- Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959-71. doi:10.1093/eurheartj/ehy148.
- Instructions for medical use: Eliquis®. Reg. ud. No: LP-002007-220817. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Рег. уд. No: ЛП-002007-220817. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3f0f386b-3c8b-4c57-a3c1-10e223ae76a7&t=.
- Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018; 268:143-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.034.
- Gibson CM, Basto AN, Howard ML. Direct Oral Anticoagulants in Cardioversion: A Review of Current Evidence. *Ann Pharmacother*. 2018;52(3):277-84. doi:10.1177/1060028017737095.
- Itäinen S, Lehto M, Vasankari T, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace*. 2018;20:565-8. doi:10.1093/europace/eux116.
- Russo V, Rago A, Proietti R, et al. Efficacy and safety of the target-specific oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: the real-life evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(2):67-75. doi:10.1177/2042098616673990.
- Rago A, Papa AA, Cassese A, et al. Clinical Performance of Apixaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Direct Electrical Current Cardioversion: A Prospective Propensity Score-Matched Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:421-7. doi:10.1007/s40256-019-00341-9.
- Russo V, Rago A, Papa AA, et al. Efficacy and safety of dabigatran in patients with atrial fibrillation scheduled for transoesophageal echocardiogram-guided direct electrical current cardioversion: a prospective propensity score-matched

- cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:206-12. doi:10.1007/s11239-017-1599-5.
26. Russo V, Di Napoli L, Bianchi V, et al. A new integrated strategy for direct current cardioversion in non-valvular atrial fibrillation patients using short-term rivaroxaban administration: The MonaldiVert real life experience. *Int J Cardiol*. 2016;224:454-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.022.
27. Coleman CM, Khalaf S, Mould S, et al. Novel Oral Anticoagulants for 641 DC Cardioversion Procedures: Utilization and Clinical Outcomes Compared with Warfarin. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:731-7. doi:10.1111/pace.12618.
28. Frederiksen AS, Albertsen, AE, Christesen AMS, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in a real-world setting: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ensure a fast and safe strategy compared to warfarin. *Europace*. 2018;20:1078-85. doi:10.1093/europace/eux188.
29. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:691-704. doi:10.1016/s0735-1097(00)01178-5.
30. Stabile G, Russo V, Rapacciuolo A, et al. Transesophageal echocardiography in patients with persistent atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion on new oral anticoagulants: A multi center registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:283-4. doi:10.1016/j.ijcard.2015.02.075.
31. Hohnloser SH, Cappato R, Ezekowitz MD, et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VerT trial. *Europace*. 2016;18(2):184-90. doi:10.1093/europace/euv294.
32. Russo V, Rago A, Papa, AA, et al. Budget impact analysis of rivaroxaban vs. warfarin anticoagulation strategy for direct current cardioversion in non-valvular atrial fibrillation patients: the MonaldiVert Economic Study. *Minerva Cardioangiol*. 2018;66:1-5. doi:10.23736/S0026-4725.17.04500-5.
33. Papp J, Zima E, Bover R, et al. Changes in oral anticoagulation for elective cardioversion: results from a European cardioversion registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:147-50. doi:10.1093/ehjcvp/pvx003.
34. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021:euab065. doi:10.1093/europace/euab065.

Мехман Мамедов: ведение пациентов во время коронавирусной пандемии и после нее

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России.
Москва, Россия; Индонезийское общество кардиологов. Индонезия

27 апреля 2021 года по инициативе Индонезийского общества кардиологов состоялась онлайн встреча с одним из ведущих экспертов России в области кардиологии, профессором Мамедовым М. Н.
Ключевые слова: интервью, российский эксперт, COVID-19.

Для цитирования: Мехман Мамедов: ведение пациентов во время коронавирусной пандемии и после нее. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2910. doi:10.15829/1728-8800-2021-2910

Поступила 27/04-2021

Принята 11/05-2021



Mehman Mamedov: case management during and after coronavirus pandemic

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; Indonesian Heart Association. Indonesia

On April 27, 2021, at the initiative of the Indonesian Heart Association, an online meeting was held with one of the leading cardiology experts in Russia, Professor Mamedov M. N.

Keywords: interview, Russian expert, COVID-19.

For citation: Mehman Mamedov: case management during and after coronavirus pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2910. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2910

Received: 27/04-2021

Accepted: 11/05-2021



Спикер: Мамедов Мехман Ниязиевич, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, д.м.н., профессор, член редколлегии журналов “Кардиология”, “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, глав-

ный редактор “Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний”, руководитель секции “Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания” Российского кардиологического общества, Москва, Россия.

Интервьюер (Q): Др Мегавати Виджайя, Джакарта, Индонезия.

Q: Какая разница в вашей клинической практике в России до и после пандемии?

Правильно было бы обозначить: до пандемии, во время пандемии и после пандемии. Россия — часть большого мира, у нас такие же тенденции, как и во всем мире.

До марта 2020 года ограничения были небольшие, мы слышали драматические цифры от Всемирной организации здравоохранения. Однако в марте 2020г ввели карантин, и многие больницы, в т.ч. кардиологические центры, превратились в красные зоны.

Госпитализация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями была сокращена до 30-40% в зависимости от региона. Пациенты в амбулаторных условиях также получали медицинскую помощь ограниченно. В то же время число пациентов, получавших медицинскую консультацию с помощью телемедицины, заметно выросло.

В первую очередь пострадали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом.

Сейчас ситуация стабилизировалась и прежние объемы работы восстановились. Поэтому по оказанию медицинской помощи до и после пандемии большой разницы нет. Число пациентов увеличилось, так как во время пандемии не все пациенты могли пройти обследование и получить полноценную медицинскую помощь.

Q: Какая кардиологическая операция больше всего пострадала от пандемии? Чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование?

В целом, во время пандемии/карантина процедуры реваскуляризации полностью не отменяли, но ограничивали.

Во время пандемии в основном резко уменьшилось количество операций хирургической реваскуляризации, в первую очередь — аортокоронарного шунтирования, т.к. подобные операции требуют подготовки и плановой госпитализации, которые были резко сокращены, либо полностью отменены. Чрескожные коронарные вмешательства, особенно экстренные, продолжали проводиться. Напротив, отмечен некоторый рост количества проведенных чрескожных вмешательств на артериях верхних и нижних конечностей, головного мозга, ввиду возросшего числа тромбозов и тромбоэмболий вследствие COVID-19 (COrona Vlrus Disease 2019).

Q: Имеются ли какие-либо проблемы с сердечной недостаточностью из-за COVID-19? Как увеличилось количество сердечных приступов или тромбов в коронарных артериях у пациентов с COVID-19 в России?

В последние месяцы отмечается рост количества больных с декомпенсацией сердечной недоста-

точности, в особенности среди реконвалесцентов пожилого и старческого возраста. Причиной тому могут быть последствия перенесенной пневмонии, фиброз легких, микротромбозы легочных артерий. Ввиду сохраняющейся на протяжении многих лет высокой частоты развития острого коронарного синдрома среди населения, трудно оценить вклад именно COVID-19 в рост подобных случаев. Также полагаю, что станет больше больных с нарушениями ритма после перенесенного вирусного миокардита.

Q: Как обстоят дела у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями до и после вакцинации “Sputnik V”, уменьшается ли их количество после вакцинации?

В связи с тем, что вакцинация стартовала относительно недавно, на данном этапе можно говорить лишь о хорошей переносимости вакцины, в т.ч. лицами с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Влияние вакцинации на течение и прогноз в целом мало изучено, но ведется регистр пациентов после вакцинации.

Эффективность “Спутника V” по результатам третьей фазы исследований подтверждена на уровне >90%. Против британского штамма эффективность хорошая, а против южноафриканского штамма эффективность меньше, как и у других вакцин. Частота побочных явлений на фоне вакцинации “Спутником V” не более 0,2%. Недомогание наблюдалось примерно у каждого двадцатого человека. Однако ничего серьезного отмечено не было — немного повышенная температура и легкое недомогание.

Сердечно-сосудистые заболевания являются фактором риска более тяжелого течения COVID-19. Такие пациенты могут дольше восстанавливаться после перенесенного заболевания. Прививка является солидной гарантией легкого течения болезни или вообще — отсутствия заражения.

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нет противопоказаний к прививкам, кроме острых состояний, в частности, нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда. Острый период для противопоказания к вакцинации обычно длится около четырех недель, и в период реабилитации делать прививку от COVID-19 можно.

После операций “сердечникам” перед прививкой стоит проконсультироваться с лечащим врачом. Если речь идет о кардиохирургических операциях, то в каждом конкретном случае должна быть консультация с врачом, потому что некоторые оперативные вмешательства предполагают возможность иммунных реакций.

Пациентам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями перед вакцинацией рекомендованы: обязательный клинический осмотр

и оценка состояния здоровья. После этого проводится двухэтапная вакцинация.

Q: Будущее кардиологии в мире после пандемии. Какое самое большое различие мы увидим у пациентов с сердечными заболеваниями, а также у пациентов клиник внутренней медицины, будет ли использование телемедицины в центре внимания?

Безусловно, в эпоху пандемии и после ее окончания значительно возрастет роль и распространенность телемедицины, в первую очередь в об-

ласти внутренних болезней. Я думаю, что после пандемии ощутимо возрастет число больных с “легочным сердцем” и легочной гипертензией ввиду большого количества случаев тромбоэмболий мелких ветвей легочной артерии и длительно сохраняющегося фиброза легочной ткани у реконвалесцентов.

Очевидно, что необходимо создание международных рекомендаций по ведению пациентов с хроническими заболеваниями в эпоху пандемии, а также реабилитации после COVID-19.

Россия — одно из крупных государств мира, которая разработала несколько вакцин против COVID-19. В стране проведена масштабная работа по борьбе с пандемией и по данным Всемирной организации здравоохранения летальность и другие осложнения, связанные с COVID-19, ниже, чем средние цифры по всему миру.

В 2021г в России проведен ряд крупных проектов по изучению последствий COVID-19, в т.ч. у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автором одного из проектов является профессор Мамедов М. Н.

Было выполнено одномоментное многоцентровое исследование для оценки динамики поведенческих факторов риска и психосоматического статуса у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) во время карантина/самоизоляции. В исследовании принимали участие 351 пациент из 10 городов 5 стран мира (Россия, Азербайджан, Казахстан, Литва, Киргизия). Критериями включения были мужчины и женщины в возрасте от 30-69 лет с наличием одного и более ХНИЗ, находящиеся в карантинной самоизоляции в период COVID-19. К числу ХНИЗ отнесли артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца с или без перенесенного инфаркта миокарда, онкологические заболевания с применением химио- и/или лучевой терапии, сахарный диабет 2 типа и хроническую об-

структивную болезнь легких/бронхиальную астму. Всем пациентам проводили стандартный опрос с помощью вопросника, подготовленного в ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России, включавшего учет социально-демографических показателей, поведенческих факторов риска, соматических заболеваний, психосоматического статуса, а также проводили измерение артериального давления, частоты пульса, массы тела и расчет индекса массы тела. Согласно полученным результатам, во время самоизоляции у пациентов с ХНИЗ отмечается некоторое ухудшение клинического состояния, требующее увеличение дозы принимаемых препаратов. В условиях карантина зарегистрировано уменьшение физической активности и нарушение пищевых привычек. У каждого второго пациента с ХНИЗ выявлен умеренный хронический стресс и невыраженная депрессия/тревога.

Профессор Мамедов М. Н. является одним из авторов уникального пособия для врачей “**Междисциплинарный подход в ведении лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями во время коронавирусной пандемии**”. В книге представлены принципы ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими обструктивными болезнями легких, онкологическими заболеваниями и коморбидной патологией.

Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь?

Сваровская А. В., Гарганеева А. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве ключевого органа в отношении избыточного количества пищевых липидов, которые определяют, будет ли организм поддерживать нормальный гомеостаз или будут возникать состояния воспаления, инсулинорезистентности. В последние годы в литературе возросло количество информации об относительно новых прогностических моделях — индексе висцерального ожирения и индексе накопления липидов. Цель обзора — критический анализ результатов исследований по изучению взаимосвязи различных индексов ожирения и кардиометаболического риска. Проанализированы 105 источников литературы, из них 53 источника исключены, т.к. интересующие процессы не были подробно описаны или включали оценку взаимосвязей различных индексов ожирения с метаболическими параметрами. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования новых индексов ожирения, которые обладают хорошей предиктивной способностью, и достаточно просты и удобны в применении. Необходимо использовать дополнительные методы антропометрического и клинического обследования с целью оценки метаболического фенотипа ожирения, что позволит стратифицировать пациентов по уровню кардиоме-

таболического риска для последующего формирования комплекса профилактических мероприятий, направленных на улучшение диагностики и стратегии лечения.

Ключевые слова: ожирение, абдоминальное ожирение, индекс массы тела, окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер, отношение окружности талии к росту, индекс накопления липидов, индекс висцерального ожирения.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках темы прикладных научных исследований по государственному заданию АААА-А20-120041090007-8.

Поступила 23/11-2020

Получена рецензия 16/01-2021

Принята к публикации 26/03-2021



Для цитирования: Сваровская А. В., Гарганеева А. А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728-8800-2021-2746

Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association?

Svarovskaya A. V., Garganeeva A. A.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Adipose tissue is currently regarded as a key organ for excess dietary lipids, which determine whether the body will maintain normal homeostasis or whether inflammation and insulin resistance will develop. In recent years, there is more information about novel prognostic models — the visceral adiposity index and the lipid accumulation product. The aim of this review was to analyze the results of studies examining the relationship between various indices of obesity and cardiometabolic risk. We analyzed 105 literature sources, 53 of which were ruled out, because the processes of interest were not described in detail or included an assessment of the relationship of various obesity indices with metabolic parameters. The results obtained indicate the advisability of using novel obesity indices, which have a good predictive ability and are simple and convenient to use. It is necessary to use additional methods of anthropometric and clinical examination in order to assess the metabolic phenotype of obesity, which will make it possible to stratify patients by the level of cardiometabolic risk.

Keywords: obesity, abdominal obesity, body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, waist-to-height ratio, lipid accumulation product, visceral obesity index.

Relationships and Activities. The paper was made within the state assignment АААА-А20-120041090007-8.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author:

kuznecova-alla@list.ru

Received: 23/11-2020

Revision Received: 16/01-2021

Accepted: 26/03-2021

For citation: Svarovskaya A. V., Garganeeva A. A. Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2746. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2746

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kuznecova-alla@list.ru

Тел.: +7 (906) 957-53-85

[Сваровская А. В.* — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900].

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, LAP — Lipid Accumulation Product (индекс накопления липидов).

Введение

Высокая распространенность избыточного веса и ожирения, которые являются основными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточный вес имеет почти треть населения планеты, из них ~650 млн больных ожирением (больше всего больных в США ~100 млн). За последние 40 лет число людей, страдающих от ожирения, возросло втрое, и при сохранении текущей тенденции к 2025г их количество достигнет 1 млрд.

В России от лишнего веса страдает ~ половина взрослого населения, а ожирением болен ~ каждый четвертый. По данным Роспотребнадзора, всего лишь за пять лет, с 2013 по 2018гг, число больных увеличилось почти вдвое, причем особенно быстро растут темпы ожирения у детей. По прогнозам ВОЗ к 2030г в России будет 2,5 млн детей и подростков, страдающих от ожирения.

При наличии ожирения в 2-3 раза увеличивается риск развития ИБС, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий, с последующим развитием фатальных сердечно-сосудистых катастроф. У женщин выше риск развития рака молочной железы в постменопаузальном периоде, рака эндометрия, толстой кишки, синдрома поликистозных яичников, патологии беременных и новорожденных, нарушается менструальная функция, развивается бесплодие, а у мужчин — гинекомастия и гипогонадизм [2]. Более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением, по-видимому, связана с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим воспалением [3]. Согласно литературным данным, абдоминальное ожирение сопровождается уменьшением эндотелий-зависимой вазодилатации даже в отсутствие установленных факторов риска ССЗ. Эндотелиальная дисфункция обладает высоким прогностическим значением в отношении риска развития серьезных кардиоваскулярных событий и летального исхода. Помимо эндотелиальной дисфункции, раннее развитие атеросклероза при ожирении также, вероятно, связано с жесткостью сосудов и воспалением их стенки [4].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве ключевого органа в отношении избыточного количества пищевых липидов, которые определяют, будет ли организм поддерживать нормальный гомеостаз (метаболически здоровое ожирение) или возникнет состояние воспаления, инсулинорезистентности (ИР) с неблагоприятными

последствиями для сердечно-сосудистой системы. При ожирении, особенно висцеральном, происходят различные изменения в структуре и функции жировой ткани, которая в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, способствующий взаимодействию с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды [5].

Известны многочисленные методы точного определения состава тела, такие как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, гидростатическое взвешивание, плетизмография, анализ биоэлектрического импеданса. Несмотря на преимущество в точности, их использование в клинической практике ограничено финансовыми и временными затратами, а также необходимостью иметь специально обученный персонал.

Цель настоящего обзора — провести критический анализ результатов исследований о взаимосвязи различных индексов ожирения и кардиометаболического риска.

Материал и методы

Для основного поиска источников использовали базы данных: Scopus, PubMed/MEDLINE и Google Scholar, ELIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам: ожирение, абдоминальное ожирение, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), отношение ОТ к окружности бедер (ОБ), отношение ОТ к росту, индекс накопления липидов, индекс висцерального ожирения (ИВО). В обзор включали работы, отражающие современные представления о механизмах взаимосвязей общепринятых и новых индексов ожирения с ССЗ. Поиски ограничивались исследованиями с участием лиц обоего пола >18 лет любой этнической группы. Глубина поиска составила 15 лет, однако предпочтение отдавалось современным источникам. Проанализировано 105 источников литературы, из них 53 источника исключены, т.к. интересующие процессы не были подробно описаны или включали оценку взаимосвязей различных индексов ожирения с метаболическими параметрами. В обзор включены результаты как крупных метаанализов, так и небольших ретроспективных исследований.

Основная часть

ИМТ

Наиболее часто используемым антропометрическим инструментом для оценки относительного веса и классификации ожирения является ИМТ. Увеличение данного показателя прямо коррелирует



Рис. 1 Взаимосвязь маркеров ожирения, факторов риска и сердечно-сосудистых событий. Адаптировано из [10].

Примечание: * — сердечно-сосудистые события — это ИБС, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ампутация нижних конечностей вследствие заболевания периферических артерий. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

ет с развитием сахарного диабета (СД) 2 типа, ССЗ, дислипидемии, артериальной гипертензии, заболеваний желчного пузыря, остеопороза и гиперурикемии [6].

ИМТ признан ВОЗ как наиболее эффективный и простой критерий ожирения [7]. Кроме того, американская кардиологическая ассоциация предложила дополнительные подгруппы ожирения, чтобы привлечь внимание быстро растущую когорту пациентов с массивным ожирением, и ввела ожирение 4-й степени, соответствующее $\text{ИМТ} \geq 50 \text{ кг/м}^2$, и 5-й степени с $\text{ИМТ} \geq 60 \text{ кг/м}^2$ [8].

Высокие значения ИМТ показывают U- или J-образную связь с клиническими исходами и смертностью [9]. Наличие такой обратной связи привело к разногласиям в литературе, названном “парадоксом ожирения”. Суть данного парадокса заключается в том, что у пациентов с высоким ИМТ, имеет место лучшая выживаемость и меньшее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с низкой массой тела и с хроническими заболеваниями.

Причины такого “парадокса ожирения” остаются неясными. Даже при неудовлетворительном состоянии здоровья, плохой приверженности к терапии, отсутствии физической активности, большом количестве сопутствующих заболеваний и факторов риска у пациентов с избыточным весом и ожирением, по-видимому, прогноз лучше, чем у лиц с нормальной массой тела [10].

Согласно данной концепции, пациенты без ожирения, у которых развилось ССЗ, могли быть более склонны к развитию этих заболеваний вследствие наличия других факторов, таких как: отсутствие контроля за индивидуальными изменениями в распределении жира в организме (висцеральное ожирение/подкожный жир), уровень кардиореспираторного фитнеса, высокая мышечная масса, кахексия, слабость, уровень физической активности,

качество питания, повышение маркеров дисфункции жировой ткани (рисунок 1).

Проблема “парадокса ожирения” заключается в том, что, как правило, избыток жира в организме чаще связывают с метаболическими нарушениями, чем с высоким уровнем мышечной массы. Другим объяснением этого парадокса является отсутствие контроля над основными индивидуальными различиями в региональном распределении жировой ткани [11]. Вместе с тем, данный феномен дает мощный стимул для проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований, анализирующих патофизиологические механизмы взаимосвязи ожирения и ССЗ.

Широко используемый в настоящее время показатель ИМТ имеет ограничения в отношении способности отличать жировую массу от мышечной, что может привести к диагнозу “ожирение” у людей с высокой долей мышечной массы. Другим ограничением ИМТ является отсутствие способности идентифицировать висцеральный жир [10].

У азиатов по сравнению с европейцами при одинаковом ИМТ процент жира, содержание внутриклеточных липидов и внутрипеченочного жира выше [12]. В Международном исследовании прогнозирования висцерального ожирения и его связи с кардиометаболическим риском установлено, что, несмотря на более низкие абсолютные значения ИМТ, для жителей Восточной Азии было характерно наибольшее накопление висцерального жира и самый низкий уровень глубокой подкожной жировой ткани по сравнению с представителями европеоидной расы, латиноамериканцами и жителями Юго-Восточной Азии [13]. Лица, принадлежащие к монголоидной расе, также имеют большую предрасположенность к кардиометаболическим нарушениям по сравнению с европейцами при любом уровне ожирения. Эти данные подчеркивают необходимость определения ожирения

с разными пороговыми значениями ИМТ у населения разной расовой и этнической принадлежности. В разных азиатских популяциях пороговые значения ИМТ для избыточной массы тела и ожирения варьируют от 22 до 25 кг/м² для избыточного веса и от 26 до 31 кг/м² для ожирения [14].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие мнение, что региональное накопление жира гораздо важнее в стратификации риска ССЗ, чем наличие общего ожирения. Исходя из этого, простой антропометрический индекс ожирения, такой как ИМТ, не должен иметь определяющее значение при верификации ожирения, а стратификация риска на основании только данного показателя, особенно у лиц с хроническими ССЗ, является недостаточной для всесторонней оценки вероятности развития заболеваний, ассоциирующихся с ожирением [15].

Согласно данным литературы, при ожирении значимую роль играют характер распределения жировой ткани, морфологические изменения висцеральной жировой ткани (ВЖТ), а также процессы ремоделирования и воспаления с последующим развитием дисфункции [16].

ОТ, отношение ОТ к ОБ

Отношение ОТ/ОБ играет важную роль в качестве фактора риска развития кардиоваскулярных событий [17, 18]. Увеличение ОТ, также как отношения ОТ/ОБ предсказывает высокий риск ССЗ у мужчин и женщин. Результаты регрессионного метаанализа 15 проспективных исследований показали, что увеличение ОТ на 1 см, а отношения ОТ/ОБ на 0,01 ед. связаны с повышенным риском развития ССЗ на 2 и 5%, соответственно [16].

Тем не менее, измерение ОТ и ОБ у пациентов со значительным ожирением связано с техническими проблемами. Измерение ОТ часто осложняется наличием выраженного поясничного лордоза, а измерение ОБ затруднено вследствие отложения жира преимущественно на животе в виде “фартука” [19]. Кроме того, ОТ увеличивается с ростом тела и веса человека и это приводит к тому, что более высокие значения ОТ сопряжены с более высоким ИМТ [20].

Некоторые исследователи показали, что именно ОТ, а не ИМТ следует применять в качестве скринингового инструмента для определения абдоминального ожирения и избыточного веса [18, 21].

Существует мнение, что клиническая практика должна также включать новые индексы, такие как отношение ОТ к росту (ОТ/рост), ИВО, индекс накопления липидов (LAP — Lipid Accumulation Product). Показано, что эти новые индексы характеризуются более высокой чувствительностью и специфичностью, чем обычные параметры, такие как ОТ и ИМТ, и могут значительно улучшить оценку риска ССЗ [22].

Отношение ОТ/рост

Основная проблема при использовании отношения ОТ/ОБ состоит в том, что эти показатели обычно значительно изменяются при потере или при наборе веса, в связи с чем данный показатель не подходит для оценки ожирения. Поэтому отношение ОТ/рост можно рассматривать как важный показатель жира в организме, т.к. рост взрослого человека практически не меняется [23].

Считается, что ОТ является хорошим маркером для оценки интраабдоминального (висцерального) жира, который метаболически активен [24]; ОТ широко используется в качестве индекса для оценки центрального ожирения, которое, как доказано, связано с ИР [25], смертностью от всех причин, ССЗ [26] и риском гипертонии [27]. Некоторые исследователи показали, что этот индекс может использоваться отдельно в качестве инструмента скрининга для определения избыточного веса и ожирения вместо ИМТ [27]. Однако ОТ не позволяет в достаточной мере дифференцировать висцеральный и подкожный жир.

Отношение ОТ/рост предлагается в качестве антропометрического показателя для оценки центрального ожирения. Этот показатель тесно связан с метаболическими факторами риска и смертностью, независимо от массы тела [28]. Метаанализ Savva SC, et al. показал, что с помощью отношения ОТ/рост можно лучше, чем с помощью ИМТ, предсказать наличие кардиометаболических факторов риска, особенно при СД [29].

Так, в исследовании Tutunchi H, et al. (2020) [30] в случайной выборке из популяции жителей Ирана установлено, что ОТ и отношение ОТ/рост были лучшими диагностическими показателями ожирения и избыточного веса по сравнению с отношением ОТ/ОБ. Показано, что ОТ и отношение ОТ/рост обладают более высокой диагностической способностью для оценки наличия избыточного веса и ожирения (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,972 и 0,978 у женщин и 0,987 и 0,978 у мужчин, соответственно), чем отношение ОТ/ОБ (AUC 0,79 и 0,84) у мужчин и женщин, соответственно.

ИВО

В последние годы в литературе возросло количество информации об относительно новой прогностической модели, называемой ИВО или VAI (Visceral Adiposity Index). Согласно данным Amato M [31], ИВО рассчитывается по следующей формуле в зависимости от пола:

• для мужчин $\text{ИВО} = [\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ХС ЛВП})$;

• для женщин $\text{ИВО} = [\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС ЛВП})$,

где ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

В этом же исследовании у пациентов первичного звена в зависимости от возрастных квинти-

Таблица 1

Пороговые значения для индекса ИВО (при стратификации амбулаторных пациентов по возрасту с целью выявления висцеральной жировой дисфункции по критериям Amato M.)

Возраст	Пороговые значения	Распределение по квинтилю	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<39 лет	2,52	Первый квинтиль	100	99,45
≥39 и <42 лет	2,23	Второй квинтиль	84,62	92,39
≥42 и <52 лет	1,92	Третий квинтиль	90,48	72,55
≥52 и <66 лет	1,93	Четвертый квинтиль	77,22	82,29
≥66 лет	2,00	Пятый квинтиль	68,5	76,0

лей распределения определены пороговые значения ИВО с целью разделения пациентов с наличием или отсутствием метаболического синдрома (МС) по критериям NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (таблица 1). Для людей в возрасте ≥42 и <52 лет порог составил 1,92 с чувствительностью 91% и специфичностью 73% [31].

Pekgor S, et al. (2019) были получены высокие пороговые значения ИВО у людей в более раннем возрасте (~30 лет) [32]. Amato M, et al. в другом исследовании, включавшем 91 пациента с СД 2 типа, определили значение ИВО, характерное для больных СД 2 типа, как 2,0. Его чувствительность (65%) была ниже, чем в предыдущем исследовании, где установлено пороговое значение ИВО для МС, однако специфичность (81%) была выше [33].

В исследовании Liu PJ, et al. (2016) на основании логистической регрессии среди всех индексов ожирения ИВО оказался единственным показателем, достоверно связанным как с предиабетом, так и с СД 2 типа у лиц обоего пола после поправки на другие факторы [34].

В исследовании Jabłonowska-Lietz B, et al. (2017) была обнаружена значимая корреляция между ИВО и индексом ВЖТ, измеренным с помощью биоэлектрического импеданса [35]. Индекс ВЖТ тесно связан с риском ССЗ и метаболическими нарушениями, поэтому ИВО был предложен в качестве сурrogатного маркера ВЖТ и полезного инструмента в повседневной клинической практике, а также в популяционных исследованиях для оценки кардиометаболического риска, связанного с висцеральным ожирением [34].

Некоторые исследователи предположили, что ИВО ассоциирован с разной локализацией атеросклеротического поражения. Так, в исследовании Li R, et al. (2017) показана тесная взаимосвязь ИВО с повышенным риском развития стенозов интракраниальных артерий у 450 женщин среднего и пожилого возраста [36]. В исследовании Randerianarisoa E, et al. (2019) у 731 взрослого человека среднего возраста, независимо от других установленных факторов риска ССЗ, доказана корреляция ИВО с толщиной комплекса интима-медиа сон-

ных артерий. После поправки на другие факторы, включая возраст, систолическое и диастолическое артериальное давление, курение и уровень высокочувствительного С-реактивного белка в многомерном регрессионном анализе, было обнаружено, что ИВО является независимым маркером ИР [37]. Исследование Biswas E, et al. [38] у 200 пациентов с острым коронарным синдромом на основе анализа логистической регрессии показало, что ИВО является хорошим предиктором клинической и ангиографической степени тяжести атеросклероза. Учитывая простоту определения ИВО, этот индекс может служить полезным инструментом для выявления пациентов с высоким риском метаболических и атеросклеротических осложнений.

Индекс накопления липидов (LAP)

LAP — маркер центрального накопления жира, который был предложен в качестве индикатора риска ИР, МС, СД 2 типа и ССЗ [39]. LAP — это комбинация двух доступных показателей: ОТ, как показателя висцерального ожирения и концентрации циркулирующих ТГ в крови натощак.

Более высокий уровень LAP был связан с нарушенным гомеостазом глюкозы и ИР, а также с повышенной активностью аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у здоровых людей [40]. Исследование, проведенное в Аргентине, показало, что и ИВО, и LAP являются маркерами ИР у пациентов с синдромом поликистозных яичников в смешанной этнической популяции и оба коррелируют с метаболическими факторами, такими как соотношение ТГ/ХС ЛВП, которые отражает уровень сердечно-сосудистого риска [41].

Многие исследователи использовали LAP для прогнозирования риска ССЗ в различных группах населения, например, среди пациентов с СД 2 типа [42] или при наличии ИР [43], а также у амбулаторных [44] и стационарных больных [45]. На основании результатов перекрестного исследования, проведенного в Японии, обнаружена выраженная ассоциация LAP с артериальным и пульсовым давлением, которая позволяет предполагать, что LAP может лучше дискриминировать пациентов высокого риска [46].

Rotter I, et al. (2017) [47] изучали взаимосвязь между LAP и МС и его компонентами. Результаты

показали, что LAP достоверно положительно коррелировал с уровнем общего ХС в сыворотке крови, базальной гипергликемией, инсулином, но отрицательно коррелировал с уровнем ХС липопротеинов низкой плотности у пожилых мужчин.

Кроме того, LAP был независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов у лиц с нормальным ИМТ, но не превосходил другие антропометрические показатели [48]. Недавний кросс-секционный анализ показал, что ИВО и LAP являются надежными предикторами кардиометаболического риска у субъектов с ожирением, независимо от наличия СД 2 типа [49].

Поскольку традиционные методы оценки количества висцерального жира недоступны для повседневного клинического применения, LAP может широко использоваться в эпидемиологических исследованиях и некоторых крупномасштабных клинических испытаниях.

Преимуществом индекса LAP по сравнению с другими антропометрическими показателями является то, что он позволяет идентифицировать фенотип ожирения. Так, с использованием индекса LAP можно проводить разделение людей с избыточным весом на “метаболически здоровых” и “метаболически нездоровых”. В то же время среди лиц, имеющих нормальный вес, индекс LAP дает возможность выявлять пациентов с метаболическим ожирением [50].

При метаболически здоровом ожирении чрезмерное накопление жировых отложений не приводит к неблагоприятным метаболическим эффектам, таким как ИР, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и гипертония. Точная диагностика фенотипа ожирения может способствовать правильному выбору комплекса терапевтических мероприятий, направленных на снижение массы тела. В то же время раннее выявление метаболически “нездоровых” людей с нормальной массой тела может значительно улучшить эффективность прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Индекс LAP является маркером, отражающим совокупность анатомических и биохимических изменений, связанных с избыточным накоплением

липидов в организме. Это делает его мощным инструментом для выявления предрасположенности к метаболическим нарушениям и ССЗ. Индекс LAP достаточно прост в использовании, не требует дорогостоящих лабораторных тестов и должен быть включен в лабораторный скрининг как ранний, точный и недорогой предиктор кардиометаболического риска.

Таким образом, представляется целесообразным, сохранив критерии оценки ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997), дополнить ее определением фенотипа ожирения и кардиометаболического риска [51]. Предлагаемая классификация позволит стратифицировать пациентов по риску осложнений ожирения, кардиометаболическому риску с использованием простых методов антропометрического и клинического обследования, оценить метаболический фенотип ожирения и эффективность проводимого лечения.

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных определению оптимального способа оценки ожирения, связанного с метаболическими нарушениями и ССЗ, остается много спорных вопросов. Учитывая это, пороговые значения антропометрических индексов для определения избыточного веса и ожирения, основанные преимущественно на данных популяций Европы и Америки, могут существенно отличаться у населения Российской Федерации. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения и апробации новых антропометрических индексов с определением собственных пороговых значений, характеризующих участие ожирения в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, которые бы обладали хорошей предиктивной способностью и были бы достаточно просты и удобны в применении, что откроет новые возможности в стратификации кардиометаболического риска.

Отношения и деятельность. Статья выполнена в рамках темы прикладных научных исследований по государственному заданию АААА-А20-120041090007-8.

Литература/References

1. Ndumele CE, Matsushita K, Lazo M, et al. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease. J Am Heart Assoc. 2016;5:334-9. doi:10.1161/JAHA.116.003921.
2. Kozupееva DA, Mustafina SV. Metabolically healthy obesity and atherosclerosis related diseases (scientific review). Atherosclerosis. 2016;12(2):42-7. (In Russ.) Козупеева Д. А., Мустафина С. В. Метаболически здоровое ожирение и атеросклероз-ассоциированные заболевания. Атеросклероз. 2016;12(2):42-7.
3. Rossi R, Iaccarino D, Nuzzo A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(2):86-93. doi:10.1016/j.numecd.2009.09.001.
4. Barbarash OL, Voevoda MI, Galstyan GR, et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):83-91. (In Russ.) Барбараш О. Л., Воевода М. И., Галстян Г. Р. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диа-

- бета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):83-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.
5. Svarovskaya AV, Teplyakov AT. Insulin resistance in diabetes mellitus. Control of the risk of cardiovascular complications. Tomsk: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science. 2018. 196 p. (In Russ.) Сваровская А.В., Тепляков А.Т. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. 196 с. ISBN: 978-5-6040497-6-1.
6. Roriz C, Karla A, Passos S, et al. Anthropometric clinical indicators in the assessment of visceral obesity: an update. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2016;36(2):168-79. doi:10.12873/362carneirororiz.
7. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension.* 2001;37(5):1199-208. doi:10.1161/01.HYP.37.5.1199.
8. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(15):1683-701. doi:10.1161/CIR.0b013e3182149099.
9. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
10. Hamer M, Stamatakis E. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors. *Prev Med.* 2013;57(1):12-6. doi:10.1016/j.ypmed.2013.02.012.
11. Wormser D, Kaptoge S, Di AE, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
12. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM, et al. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obes Rev.* 2016;17(3):262-75. doi:10.1111/obr.12358.
13. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: The international study of prediction of intra-abdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intra-abdominal adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):714-26. doi:10.3945/ajcn.112.035758.
14. Halder S, Chia SC, Henry CJ. Body composition in Asians and Caucasians: comparative analyses and influences on cardiometabolic outcomes. *Adv Food Nutr Res.* 2015;75:97-154. doi:10.1016/bs.afnr.2015.07.001.
15. Belenkaya LV. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2018;3(3):99-102. (In Russ.) Бельнская Л.В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica.* 2018;3(3):99-102. doi:10.29413/ABS.2018-3.3.15.
16. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar M-J, et al. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev.* 2020;21:e12952. doi:10.1111/obr.12952.
17. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol.* 2015;(4):111-117. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(4):111-117. doi:10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
18. Ahmad N, Adam SI, Nawi AM, et al. Abdominal obesity indicators: waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. *Int J Prev Med.* 2016;7:82. doi:10.4103/2008-7802.183654.
19. Borel A-L, Coumes S, Reche F, et al. Waist, neck circumferences, waist-to-hip ratio: Which is the best cardiometabolic risk marker in women with severe obesity? The SOON cohort. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206617. doi:10.1371/journal.pone.0206617.
20. Despres JP. Excess visceral adipose tissue/ectopic fat the missing link in the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1887-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.063.
21. Tran NTT, Blizzard CL, Luong KN, et al. The importance of waist circumference and body mass index in cross-sectional relationships with risk of cardiovascular disease in Vietnam. *PLoS One.* 2018;13(5):e0198202. doi:10.1371/journal.pone.0198202.
22. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275-86. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
23. Yoo EG. Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean J Pediatr.* 2016;59(11):425-31. doi:10.3345/kjp.2016.59.11.425.
24. Eloi JC, Epifanio M, de Gonçalves MM, et al. Quantification of abdominal fat in obese and healthy adolescents using 3 tesla magnetic resonance imaging and free software for image analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0167625. doi:10.1371/journal.pone.0167625.
25. Wolfgram PM, Connor EL, Rehm JL, et al. In Nonobese Girls, Waist Circumference as a Predictor of Insulin Resistance Is Comparable to MRI Fat Measures and Superior to BMI. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(4):258-65. doi:10.1159/000439130.
26. David CN, Mello RB, Bruscatto NM, et al. Overweight and Abdominal Obesity Association with All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Elderly Aged 80 and Over: A Cohort Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(5):597-603. doi:10.1007/s12603-016-0812-0.
27. Nurdiantami Y, Watanabe K, Tanaka E, et al. Association of general and central obesity with hypertension. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1259-63. doi:10.1016/j.clnu.2017.05.012.
28. Ashtary-Larky D, Daneghian S, Alipour M, et al. Waist circumference to height ratio: better correlation with fat mass than other anthropometric indices during dietary weight loss in different rates. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16(4):e55023. doi:10.5812/ijem.55023.
29. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos A. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:403-19. doi:10.2147/DMSO.S34220.
30. Tutunchi H, Ebrahimi Mameghani M, Ostadrahimi A, et al. What are the optimal cut-off points of anthropometric indices for prediction of overweight and obesity? Predictive validity of waist circumference, waist-to-hip and waist-to-height ratios. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):142-7. doi:10.34172/hpp.2020.23.
31. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011;10:183. doi:10.1186/1476-511X-10-183.

32. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, et al. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17:296-302. doi:10.1089/met.2019.0005.
33. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9:e91969. doi:10.1371/journal.pone.0091969.
34. Liu PJ, Ma F, Lou HP, et al. Visceral adiposity index is associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults aged 20-50. *Ann. Nutr. Metab*. 2016;68:235-43. doi:10.1159/000446121.
35. Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, et al. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol*. 2017;75:1185-91. doi:10.5603/KP.a2017.0149.
36. Li R, Li Q, Cui M, et al. Visceral adiposity index, lipid accumulation product and intracranial atherosclerotic stenosis in middle-aged and elderly Chinese. *Sci Rep*. 2017;7:7951. doi:10.1038/s41598-017-07811-7.
37. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A, et al. Visceral adiposity index as an independent marker of subclinical atherosclerosis in individuals prone to diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(9):821-34. doi:10.5551/jat.47274.
38. Biswas E, Choudhury AK, Amin MR, et al. Visceral adiposity index score is the better predictor of clinical and coronary angiographic severity assessment than other adiposity indices in patients with acute coronary syndrome. *Mymensingh Med J*. 2019;28:382-8.
39. Mazidi M, Kengne A-Pascal, Katsiki N, et al. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *J Diabetes Complicat*. 2018;32:266-70. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.10.007.
40. Oh JY, Sung YA, Lee H. The lipid accumulation product as a useful index for identifying abnormal glucose regulation in young Korean women. *Diabet Med*. 2013;30(4):436-42. doi:10.1111/dme.12052.
41. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, et al. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res*. 2017;49(01):23-9. doi:10.1055/s-0042-113463.
42. Wakabayashi I, Daimon T. A strong association between lipid accumulation product and diabetes mellitus in Japanese women and men. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(3):282-8. doi:10.5551/jat.20628.
43. Mario FM, Graff SK, Spritzer PM. Adiposity Indexes as PhenotypeSpecific Markers of Preclinical Metabolic Alterations and Cardiovascular Risk in Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(5):307-15. doi:10.1055/s-0042-119524.
44. de Oliveira C, Roriz A, Ramos LB, et al. Indicators of Adiposity Predictors of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):9-15. doi:10.1159/000455333.
45. Vieira BA, Sauer P, Marcadenti A, et al. Association between LAP index (lipid accumulation product) and metabolic profile in hospitalized patients. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2771-4. doi:10.3305/nh.2015.31.6.8957.
46. Wakabayashi I. Associations of blood lipid-related indices with blood pressure and pulse pressure in middle-aged men. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(1):22-8. doi:10.1089/met.2014.0093.
47. Rotter I, Ryl A, Szyllinska A, et al. Lipid Accumulation Product (LAP) as an Index of Metabolic and Hormonal Disorders in Aging Men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(3):176-82. doi:10.1055/s-0042-116071.
48. Er LK, Wu S, Chou HH, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149731. doi:10.1371/journal.pone.0149731.
49. Wanderley Rocha DR, Jorge AR, Bráulio VB, et al. Visceral adiposity measurements, metabolic and inflammatory profile in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(1):11-8. doi:10.2174/1573399812666151015115924.
50. Lwow F, Jedrzejuk D, Milewicz AL, Szmigiero L. Lipid accumulation product (LAP) as a criterion for the identification of the healthy obesity phenotype in postmenopausal women. *Gerontol*. 2016;82:81-7. doi:10.1016/j.exger.2016.06.007.
51. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности

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

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород; ²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Омск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире и оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов и социально-экономические аспекты. Многочисленные отчеты неизменно демонстрируют, что болезни системы кровообращения являются одним из основных факторов риска увеличения тяжести новой коронавирусной инфекции (COVID-19, CoronaVirus Disease 2019), включая более высокие риски госпитализаций и внутрибольничной смертности. В условиях текущей пандемии сопровождение пациентов с кардиоваскулярной патологией требует особо пристального внимания врачей. В настоящее время появляется все больше сообщений о долгосрочных эффектах COVID-19. Отдаленные последствия заболевания для здоровья сердечно-сосудистой системы миллионов людей, переживших инфекцию, в настоящий момент неизвестны.

Цель обзора — систематизация накопленных знаний о взаимном влиянии COVID-19 и ССЗ. Рассматриваются особенности воздействия ССЗ на течение и исходы COVID-19, причины ухудшения течения кардиоваскулярной патологии у больных коронавирусной инфекцией. Обсуждается влияние перераспределения ресурсов здравоохранения и масштабных мер изоляции на терапию пациентов с ССЗ. Также в обзоре представлены наиболее актуальные

данные о постковидном синдроме. Выделены предикторы затяжного течения заболевания для стратификации риска с целью своевременной реализации профилактических мер и разработки индивидуализированного лечения. Авторы были сосредоточены на поиске новых подходов к снижению смертности от ССЗ в условиях пандемии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, коморбидность, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/06-2021

Получена рецензия 16/06-2021

Принята к публикации 16/06-2021



Для цитирования: Бунова С. С., Охотникова П. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А., Осипова О. А., Жернакова Н. И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2953. doi:10.15829/1728-8800-2021-2953

COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality

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

¹Belgorod State National Research University. Belgorod; ²Omsk State Medical University. Omsk, Russia

Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of death worldwide and significantly affect patient quality of life and socioeconomic status. Numerous reports consistently demonstrate that CVDs are a major risk factor for severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19), including higher risks of hospitalizations and inpatient mortality. In the context of the current pandemic, managing patients with CVDs requires special attention from doctors. There are now more and more reports of the long-term effects of COVID-19. The long-term effects on cardiovascular system of millions of COVID-19 survivors are currently unknown.

The aim of the review was to systematize the accumulated knowledge about the mutual influence of COVID-19 and CVDs. The features of CVD impact on the course and outcomes of COVID-19, as well as the reasons for the worsening of CVD course in patients with COVID-19 are

considered. The impact of redistribution of health care resources and large-scale isolation measures on the management of patients with CVDs is discussed. The review also presents the most relevant data on long COVID. Predictors of a long-term disease course were identified for risk stratification in order to timely implement preventive measures and develop an individualized treatment. The authors focused on finding novel approaches to reduce CVD mortality during a pandemic.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, long COVID, comorbidity, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Bunova S. S. ORCID: 0000-0001-8430-6215, Okhotnikova P. I. ORCID: 0000-0002-5330-4783, Skirdenko Yu. P. ORCID: 0000-0002-6225-2444,

*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, Охотникова П. И. — ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-5330-4783, Скирденко Ю. П. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-3758-4930, Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Жернакова Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0001-7648-0774].

Nikolaev N. A. ORCID: 0000-0002-3758-4930, Osipova O. A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Zhernakova N. I. * ORCID: 0000-0001-7648-0774.

*Corresponding author: Zhernakova@bsu.edu.ru

Received: 03/06-2021

Revision Received: 16/06-2021

Accepted: 16/06-2021

For citation: Bunova S. S., Okhotnikova P. I., Skirdenko Yu. P., Nikolaev N. A., Osipova O. A., Zhernakova N. I. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2953. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2953

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, регистр АКТИВ — Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

Актуальность

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, вызывая огромные экономические и социальные трудности. Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), стал причиной миллионов случаев заболевания и смерти во всем мире [1]. В России на 11 июня 2021г подтверждено >4,7 млн случаев заболевания и 106307 случаев летального исхода [2]. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению количества новых случаев заражения во многих странах, говорить об окончании пандемии пока преждевременно. Актуальность данной проблемы поддерживается за счёт сохраняющегося риска вспышек заболевания, появления новых штаммов вируса, а также наличия долгосрочных последствий перенесенного COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019).

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований указывают на взаимно отягчающее влияние COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии. С одной стороны, пациенты с хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подвержены риску тяжелого течения и неблагоприятного исхода, с другой, — COVID-19 может способствовать появлению сердечно-сосудистой патологии или усугублению уже имеющихся ССЗ [3]. В наблюдательном исследовании [4] с участием 1130 пациентов подтверждается закономерность, выявленная в других публикациях [5], а именно: высокая частота ССЗ у госпитализированных больных с COVID-19. Более того, наличие ССЗ обладает неблагоприятным влиянием на прогноз и увеличивает риск смерти почти в 2,5 раза [6]. В фокусе других опубликованных исследований — острое повреждение сердца, которое, по разным данным, встречается у 8-28% пациентов в остром периоде COVID-19 [7].

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики за январь-октябрь 2020г смертность от болезней системы кровообращения составила 620,7 на 100 тыс. населения, что на

6,6% выше, чем за аналогичный период 2019г [8]. С целью снижения неблагоприятных последствий заражения SARS-CoV-2 необходимо информировать пациентов с хроническими ССЗ о повышенном риске тяжелого течения COVID-19, рекомендовать разумные меры предосторожности, разработать план быстрого выявления заболевания у пациентов с кардиоваскулярной патологией для ранней изоляции и оказания приоритетного лечения.

Работы многих исследователей посвящены построению прогностических моделей развития COVID-19 и последствий данной пандемии; так, по мнению Woolley I, здравоохранение столкнется с четырьмя идущими друг за другом эпидемиями, одной из которых будет волна заболеваемости и смертности пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в виду снижения доступности плановой помощи и их лечения [9]. Аналогично, в исследовании Butt J, et al. высказывается опасение, что реорганизация системы здравоохранения с приоритетом оказания помощи пациентам с COVID-19, могла привести к увеличению смертности у пациентов с хроническими ССЗ, не зараженными SARS-CoV-2 [10].

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что прохождение острой фазы COVID-19 — это лишь начало неизведанного пути выздоровления. Жалобы на длительно сохраняющиеся симптомы COVID-19 предъявляют как пациенты с тяжелым течением заболевания, так и перенесшие его в легкой или бессимптомной форме [11].

Целью настоящего обзора литературы стала систематизация накопленных знаний по особенностям взаимовлияния COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии. Выявление причин декомпенсации ССЗ, механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в период пандемии, предикторов сохранения стойких симптомов COVID-19 будет способствовать разработке новых подходов к снижению смертности в данной группе.

Методологические подходы. Был проведен поиск в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, eLIBRARY и Google Scholar статей, опубликованных с 1 января 2020г, с использованием ключевых

Таблица 1

Частота ССЗ у госпитализированных пациентов с COVID-19

	Регистр АКТИВ, Россия, n=5808 [14]	Регистр, Китай, n=416 [15]	Регистр, США, n=5700 [12]	Регистр, Испания, n=15111 [16]
АГ	60,8%	30,5%	56,6%	50,9%
ИБС	23,1%	10,6%	11,1%	3,5%
ХСН	19,1%	4,1%	6,9%	7,2%

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

слов: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, коморбидность, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). Дополнительные статьи были получены путем просмотра списков литературы, ранее включённых публикаций. Предпочтение отдавалось систематическим обзорам и метаанализам. Литературный поиск ограничивался статьями, опубликованными на русском и английском языках. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полный текст в доступе.

Влияние ССЗ на течение и исходы COVID-19

Высокий интерес научного сообщества к изучению COVID-19 позволил еще на ранних этапах выявить большую подверженность развитию неблагоприятного исхода у коморбидных пациентов, включая более высокие риски госпитализаций и внутрибольничной смертности [12]. Согласно новому исследованию, большинство госпитализаций пациентов с COVID-19 в США связано с четырьмя кардиометаболическими заболеваниями. По оценкам авторов, из 906 849 случаев госпитализаций по состоянию на ноябрь 2020г, 30% были связаны с ожирением, 26% — с артериальной гипертензией (АГ), 21% — с сахарным диабетом и 12% — с сердечной недостаточностью (СН) [13]. Данные о частоте ССЗ (таблица 1) у госпитализированных пациентов указывают на более тяжелое течение заболевания при сочетании COVID-19 и ССЗ. Согласно данным одного из метаанализов, в группу ССЗ, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, в частности, летальным исходом COVID-19, входят АГ — отношение шансов (ОШ) 2,60; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,11-3,19, хроническая СН (ХСН) — ОШ 6,72; 95% ДИ: 3,34-13,52, нарушения сердечного ритма — ОШ 2,75; 95% ДИ: 1,43-5,25, и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ОШ 3,78; 95% ДИ: 2,42-5,90 [17].

Анализ регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), представленный в работе [14], сообщает о более чем 3-кратном увеличении риска летального исхода среди пациентов с АГ — ОШ 3,123; 95% ДИ: 2,324-4,198 ($p<0,001$). Метаанализ, включающий 58 исследований ($n=122\,191$), показал, что АГ повышает риск летального исхода в 2,1 раза [6].

В ранний период пандемии исследовательской группой из Китая оценены исходы COVID-19 у коморбидных пациентов ($n=321$). Из заболеваний, являющихся предикторами неблагоприятного прогноза COVID-19, были представлены: ИБС, АГ, хронический бронхит, заболевания лёгких и сахарный диабет. Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что все представляющие интерес сопутствующие заболевания были связаны с более высоким риском смерти от COVID-19, из которых наиболее значительный был связан с ИБС [18]. Данные регистра АКТИВ подтверждают, что выраженным негативным воздействием на прогноз пациентов обладает ИБС, которая ассоциирована с повышением риска летального исхода в ~4 раза — ОШ 3,829; 95% ДИ: 3,032-4,836 ($p<0,001$) [14]. Аналогичное повышение риска летального исхода в 3,6 раза выявлено в метаанализе Noor FM, et al. [6].

В результате проведенного Yang H, et al. метаанализа, включающего 108 745 пациентов, выявлено, что предиктором неблагоприятного прогноза для пациента была фибрилляция предсердий — совокупное ОШ 1,14; 95% ДИ: 1,03-1,26 ($p=0,01$). Даже когда в качестве неблагоприятного исхода учитывался только летальный, значимая связь сохранялась — совокупное ОШ 1,13; 95% ДИ: 1,02-1,25 [19]. Согласно данным регистра АКТИВ, любая форма фибрилляции предсердий повышает риск летального исхода в >4 раза — ОШ 4,239; 95% ДИ: 3,17-5,669 ($p<0,001$) [14].

Уроки эпидемий прошлых лет, демонстрируют, что предиктором неблагоприятного исхода во время вирусной инфекции является и ХСН [20]. Метаанализ, проведенный Yonas E, et al., объединил 18 крупных исследований, включающих 21640 пациентов, и показал, что риск комбинированного неблагоприятного исхода, включающего смерть, тяжелое течение и плохой прогноз, в 2,5 раза выше в группе пациентов с сопутствующей ХСН — ОШ 2,56; 95% ДИ: 2,17-3,03 ($p<0,001$) [21]. Согласно регистру АКТИВ, ХСН любого функционального класса ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, повышая риск летального исхода в >4 раза, тяжелая СН III-IV функционального класса повышала риск летального исхода в 6 раз [14].

Резюмируя представленные данные, можно заключить, что сопутствующие ССЗ являются предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода у больных с COVID-19.

Влияние COVID-19 на ССС

Обобщая данные научных исследований, следует отметить, что повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина I, может возникнуть *de novo*. В докладе Явелова И.С. на заседании Круглого стола, посвященного пандемии, сообщается, что ССО во время стационарного лечения больных COVID-19 возникали, в среднем, у 14% пациентов [3]. В исследовании Ayoubkhani D, et al. частота впервые выявленных крупных сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара, определенных как сумма случаев СН, инфаркта миокарда, инсульта и аритмий, составила 66/1000 человеко-лет, что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [22].

К механизмам ССО после перенесенного COVID-19 относят: прямое повреждающее действие вируса на кардиомиоциты [23], снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа с нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [24], высвобождение провоспалительных цитокинов [25], воспалительный иммунологический ответ [26] и особенности лечения коронавирусной инфекции [27]. Новые данные указывают на то, что центральной особенностью COVID-19 является дисфункция эндотелиальных клеток [28].

Каскад реакций, запускаемых инвазией вируса SARS-CoV-2, приводит к нарушению структурной целостности миокарда, перикарда и проводящей системы, вызывает некроз кардиомиоцитов и фиброзно-жировое замещение десмосомных белков [29].

В группу ССО COVID-19 входят миокардит, фатальные аритмии (9-17%), острое кардиальное повреждение (0,9-11%), острая СН (3-33%), кардиогенный шок (9-17%), а также венозные и артериальные тромбозы [24]. Обращает на себя внимание публикация немецких коллег [30], в которой представлены результаты магнитно-резонансной томографии сердца на 2-3 мес. после начала болезни: у 78% обследованных выявлено поражение сердца, наиболее частой патологией являлся миокардит (60%).

Психоэмоциональное волнение, возникшее в связи с напряженной эпидемиологической обстановкой в условиях пандемии COVID-19, индуцирует повышенный выброс катехоламинов, которые также могут привести к повреждению миокарда, в частности, возникновению синдрома такоцубо [31]. В исследовании Jabri A, et al. выявлено увеличение стрессовой кардиомиопатии в 4,7 раз по сравнению с аналогичным периодом до пандемии COVID-19 [32].

Декомпенсация стабильного течения ССЗ может возникать как вследствие снижения резервных возможностей ССС на фоне непосредственно переносимого инфекционного заболевания и возросших в связи с ним метаболических потребностей организма [33], так и под влиянием политики обширных мер изоляции и перераспределения ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Перераспреде-

ние сил амбулаторного звена на сортировку пациентов с респираторными симптомами ограничило возможности врачей по оказанию помощи пациентам с хроническими ССЗ, что могло привести к поздней диагностике и лечению случаев декомпенсации с упущенными возможностями оптимизации медикаментозной и немедикаментозной терапии [34].

Более того, реорганизация значительных ресурсов системы здравоохранения на борьбу с инфекционной патологией привела к снижению объема обследований ССС [35]. Повышенный страх перед заражением SARS-CoV-2 резко сократил частоту госпитализаций пациентов с ССЗ [10]. Итальянской группой исследователей [36] выявлено значительное сокращение госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом с параллельным увеличением показателей летальности и осложнений за период с 12-19 марта 2020г в сравнении с аналогичным периодом 2019г.

Влияние разнонаправленного информационного потока вокруг вопросов, связанных с лечением COVID-19, в сочетании с исходно низким уровнем приверженности лечению [37] могли привести к самостоятельному принятию решений об изменении обычно принимаемой терапии ССЗ или даже ее отмене со стороны пациентов [38].

В работе [39] акцентируется внимание на влиянии повышенной нагрузки, которая ложится на медицинских работников в условиях распространения COVID-19. Ускоренные процессы профессионального выгорания и случаи посттравматического стрессового расстройства могут приводить к снижению количества специалистов, способных оказывать профессиональную помощь пациентам.

Постковидный синдром у пациентов с ССЗ

Постковидный синдром определяется как признаки и симптомы, появившиеся во время или после COVID-19, сохраняющиеся >12 нед. и не объясняющиеся альтернативным диагнозом [40].

В настоящее время активно проводится изучение долгосрочных последствий COVID-19. Анализ данных 47780 пациентов из Англии, выживших после стационарного лечения, показал, что повторная госпитализация была необходима 29,4% пациентов, а 12,3% умерли в течение 140 дней с момента выписки, что в 3,5 и 7,7 раз выше, чем в контрольной группе, соответственно [22]. В исследовании Huang C, et al. среди 1733 пациентов с подтвержденной COVID-19 через 6 мес. после выписки из больницы 76% респондентов продолжали отмечать, как минимум, один симптом болезни [41].

Замедленный регресс симптомов наблюдается и среди амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19. Группой исследователей из США выявлено, что около трети респондентов (35%) не вернулись к обычному здоровью в течение 14-21 дня после под-

тверждения инфицирования SARS-CoV-2 [42]. Среди 4182 пользователей приложения COVID Symptom Study [43] 13,3% сообщают о сохранении симптомов >28 дней, 4,5% >8 нед. и 2,3% >12 нед. [44].

К длительно сохраняющимся симптомам со стороны CCC относится учащенное сердцебиение, одышка и боль в груди. Опрос, проведенный среди пациентов с COVID-19 через 60 дней после выписки из больницы, показал, что 43,4% из них по-прежнему предъявляли жалобы на одышку, 21,7% — на боли в грудной клетке [45]. Высказываются опасения, что дисфункция левого желудочка, выявляемая после выздоровления от вирусной инфекции SARS-CoV-2, может стать естественным продолжением течения COVID-19 [46].

Очевидно, что лечение пациентов с COVID-19 не заканчивается во время выписки из больницы. Хорошо известно, что традиционная первичная медико-санитарная помощь обладает уникальными характеристиками целостного и комплексного подхода, ориентированностью на человека, непрерывностью и скоординированностью медицинской помощи, что позволяет эффективно улучшить качество жизни пациента и снизить общие расходы на здравоохранение. С учетом этого первичная медико-санитарная помощь является идеальным местом для ведения большинства случаев постковидного синдрома, координируя и привлекая в необходимых сложных случаях специализированную медицинскую помощь [47, 48].

К факторам риска развития постковидного синдрома относятся: тяжелое течение COVID-19, нахождение в отделении интенсивной терапии, анамнез хронических заболеваний CCC и легких, избыточная масса тела и ожирение, пожилой возраст и принадлежность к группе BAME (Black, Asian, and minority ethnic, чернокожие, азиаты и этнические меньшинства) [11]. Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии помимо существенного снижения качества жизни, значительно ограничивает продуктивность и трудоспособность человека на длительный период, приводя к существенным прямым и косвенным финансовым издержкам как для самого пациента, так и для системы здравоохранения [49]. Метаанализ, проведенный Kamdar BB, et al, показал, что пациенты, получившие лечение в отделении интенсивной терапии, в последующем остаются нетрудоспособными до 3, 6, 12 и 60 мес. после выписки из больницы [50].

В настоящее время установлена связь между принадлежностью человека к группе BAME и неравенством в отношении исходов при остром COVID-19 [51], однако необходимо дальнейшее изучение данной закономерности при длительном течении COVID-19.

В поисках предикторов длительного течения COVID-19 исследовательской группой из Великобритании была выявлена интересная закономерность:

пациенты, предъявляющие жалобы на ≥ 5 симптомов в течение первой недели заболевания достоверно чаще были подвержены затяжному течению болезни — ОШ 3,95; 95% ДИ: 3,10-5,04. Ключевым вопросом работы научного коллектива Sudre CH, et al. стала разработка простого и эффективного метода выявления пациентов с высоким риском развития постковидного синдрома с целью своевременной реализации профилактических и терапевтических мероприятий. Была сформирована модель прогнозирования длительного течения COVID-19 на основании возраста, пола и оценки количества симптомов в течение первой недели болезни [44], которая требует своего подтверждения в дальнейших исследованиях.

Заключение

Нынешнее состояние проблемы характеризуется столкновением двух глобальных пандемий, COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии, каждая из которых ухудшает течение и прогноз другой.

В настоящее время оценить долгосрочные эффекты COVID-19 невозможно. Кластер взаимодействующих дезадаптивных факторов риска ССЗ в сочетании с воздействием вируса SARS-CoV-2 приводит к повышению риска смертельного ССЗ от высокого до экстремального, однако неясно, сохраняется ли риск ССО в отдаленном периоде. Необходимо длительное диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, особенно за лицами с постковидным синдромом. Более того, необходима установка частого и систематического контроля над пациентами с декомпенсацией хронических ССЗ и ССО с целью уменьшения преждевременной смерти от болезней системы кровообращения.

Однако условия, диктуемые пандемией, определяют потребность в пересмотре привычного алгоритма проведения диспансерного наблюдения с целью разработки дифференцированного подхода к оказанию приоритетного лечения и охвата нуждающегося в помощи населения, которому недоступно посещение поликлиник. В настоящем обзоре литературы были рассмотрены маркеры формирования постковидного синдрома, которые могут быть использованы для стратификации риска.

Таким образом, снижение смертности от ССЗ в эре пост-COVID является стратегической целью. Поиск подходов к эволюции системы диспансерного наблюдения складывается в ряд задач: во-первых, это необходимость просвещения пациентов о модифицируемых факторах риска неблагоприятного прогноза с целью их коррекции; во-вторых, установка частого и систематического контроля над пациентами с декомпенсацией хронических ССЗ, ССО, перенесших новую коронавирусную инфекцию и с длительно сохраняющимися симптомами COVID-19; третьей наиболее важной

задачей является охват пациентов, которые из-за своего состояния не могут самостоятельно обратиться в поликлинику.

Рассмотрен ряд методов, которые могут привести к реализации поставленных задач: это тщательное выделение групп, нуждающихся в диспансерном наблюдении, повышение доступности посещения поликлинической службы для пациентов с ухудшением состояния, в т.ч. за счет организации дистанционного способа консультирования, обеспечение

очных визитов врача на дом, а также организация льготного лекарственного сопровождения для лиц с высоким риском смерти. Только выработка четких алгоритмов поможет обеспечить достижение цели с максимальным клиническим эффектом при минимизации затрат системы здравоохранения.

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

Литература/References

1. JHU. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (11 June 2021).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. Map of the spread of coronavirus in the country. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Карта распространения коронавируса в стране. <https://covid19.rosminzdrav.ru> (11 июня 2021).
3. Mamedov MN, Rodionova YuV, Yavelov IS, et al. COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(3):2849. (In Russ.) Мамедов М. Н., Родионова Ю. В., Явелов И. С. и др. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2849. doi:10.15829/1728-8800-2021-2849.
4. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. 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.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. 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. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
5. Pranata R, Huang I, Lim MA, et al. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104949. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
6. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. J Community Health. 2020;45(6):1270-82. doi:10.1007/s10900-020-00920-x.
7. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19. Circulation. 2020;142(1):68-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
8. Federal state statistics service. Operational demographic indicators for January — October 2020. (11 June 2021). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Оперативные демографические показатели за январь-октябрь 2020 г. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
9. Woolley I. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): not one epidemic but four. Intern Med J. 2020;50(6):657-8. doi:10.1111/imj.14866.
10. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds T, et al. All-cause mortality and location of death in patients with established cardiovascular disease before, during, and after the COVID-19 lockdown: a Danish Nationwide Cohort Study. Eur Heart J. 2021;ehab028. doi:10.1093/eurheartj/ehab028.
11. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021;93(2):1013-22. doi:10.1002/jmv.26368.
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052. doi:10.1001/jama.2020.6775.
13. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, et al. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(5). doi:10.1161/JAHA.120.019259.
14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russ J Cardiol. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
15. 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. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
16. 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.
17. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.10.022.
18. Gu T, Chu Q, Yu Z, et al. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study. BMJ Open. 2020;10(9):e038976. doi:10.1136/bmjopen-2020-038976.
19. Yang H, Liang X, Xu J, et al. Meta-Analysis of Atrial Fibrillation in Patients With COVID-19. Am J Cardiol. 2021;144:152-6. doi:10.1016/j.amjcard.2021.01.010.
20. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure. JAMA Cardiol. 2019;4(4):363. doi:10.1001/jamacardio.2019.0549.
21. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta-analysis and systematic review. Am J Emerg Med. 2020;S0735-6757(20)30602-1. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.009.

22. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *MedRxiv*. 2021. doi:10.1101/2021.01.15.21249885.
23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
24. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(8):1214-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
25. 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.
26. Yokota S, Kuroiwa Y, Nishioka K Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infect Dis News, Opin Train*. 2020;9(4):13-25. doi:10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
27. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213-21. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
28. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. doi:10.3390/jcm9051417.
29. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm*. 2020;17(9):1463-71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
30. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
31. Kakturskiy LV, Mikhaleva LM, Mishnev OD, et al. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy). *Arkh Patol*. 2021;83(1):5. (In Russ.) Кактурский Л. В., Михалева Л. М., Мишнев О. Д. и др. Синдром Такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). *Архив патологии*. 2021;83(1):5-11. doi:10.17116/patol2021830115.
32. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2014780. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
33. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2021;42(19):1866-1878. doi:10.1093/eurheartj/ehab075.
34. Tersalvi G, Winterton D, Cioffi GM, et al. Telemedicine in Heart Failure During COVID-19: A Step Into the Future. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:612818. doi:10.3389/fcvm.2020.612818.
35. Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C, et al. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):173-85. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.054.
36. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
37. Bunova SS, Zhernakova NI, Fedorin MM, et al. Effective anti-hypertensive therapy: focus on adherence management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2663. (In Russ.) Бунова С. С., Жернакова Н. И., Федорин М. М. и др. Эффективная антигипертензивная терапия: фокус на управление приверженностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2663. doi:10.15829/1728-8800-2020-2663.
38. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
39. Vervoort D, Luc JGY, Percy E, et al. Assessing the Collateral Damage of the Novel Coronavirus: A Call to Action for the Post-COVID-19 Era. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):757-60. doi:10.1016/j.athoracsurg.2020.04.015.
40. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (11 June 2021).
41. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
42. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1.
43. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1037-40. doi:10.1038/s41591-020-0916-2.
44. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
45. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603. doi:10.1001/jama.2020.12603.
46. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart — Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1216. doi:10.1001/jamacardio.2020.3575.
47. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of Primary Care to Health Systems and Health. *Milbank Q*. 2005;83(3):457-502. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x.
48. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
49. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-9. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75.
50. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, et al. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75(1):17-27. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213803.
51. Bhala N, Curry G, Martineau AR, et al. Sharpening the global focus on ethnicity and race in the time of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10238):1673-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31102-8.

К 80-летию профессора Владимира Павловича Мазаева

20 июня 2021г исполняется 80 лет доктору медицинских наук, профессору Владимиру Павловичу Мазаеву.

Владимир Павлович родился в 1941г в Ленинграде. Окончил 1-й МОЛГМИ им. И. М. Сеченова в 1964г. После окончания ординатуры и аспирантуры, защитив кандидатскую диссертацию по разработке методов коронарной ангиографии, продолжил работу в Кардиологическом научном центре АМН СССР, а затем в Центре профилактической медицины в качестве младшего, старшего и ведущего научного сотрудника, разрабатывая и внедряя клинические и интервенционные методы диагностики и лечения коронарной болезни сердца. По материалам клинко-ангиографических сопоставлений в 1982г он защитил докторскую диссертацию по специальностям “кардиология” и “рентгенология”, затем получил ученое звание профессора по специальности “кардиология”. Наряду с научными исследованиями, он руководил клиническим кардиологическим, а затем хирургическим отделениями, где использовал диагностические и лечебные методы интервенционной кардиологии в научных и практических целях. Это был период осторожного применения техники баллонирования для расширения коронарной артерии. Сегодня трудно представить, что пройден трудный путь от запрета выполнения ангиопластики и стентирования в учреждениях без хирургической поддержки до возможности проведения процедуры в любой государственной клинической больнице.

Научная деятельность В. П. Мазаева началась со студенческой скамьи, и первая публикация по коронароангиографии в эксперименте относится к 1963г. В 1969г эксперименты завершились клинической реализацией — впервые в стране была выполнена селективная коронароангиография шести больным с различными клиническими формами коронарной болезни сердца.

Тогда же в начале 70-х годов XX века в Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова были начаты исследования по изучению метаболизма миокарда. Причем различные биохимические параметры изучали в притекающей к миокарду крови и оттекающей от него. Последнее стало возможным благодаря катетеризации коронарного синуса, которую впервые выполнил Мазаев В. П.

В 1975г Мазаев В. П. впервые в России при катетеризации зарегистрировал и провел анализ пучка Гиса.

Клинические предпосылки для развития метода интервенционных вмешательств формировались на протяжении многих лет. Были проведены работы по сравнению хирургического и медикаментозного лечения коронарной недостаточности в аме-



риканском проекте CAAS study, выполнена серия работ по клинко-ангиографическим сопоставлениям, включая острые и хронические коронарные заболевания, что отражено в докторской диссертации в 1982г.

Мазаев В. П. был первым, кто внедрил в клиническую практику метод рентгеноангиографической диагностики ишемической болезни сердца на основе применения селективной коронароангиографии, что стало фундаментом для развития хирургии коронарных артерий: коронарного шунтирования и в дальнейшем развития метода чрескожного коронарного вмешательства.

Дальнейшая работа В. П. Мазаева была направлена на разработку и внедрение в Российской Федерации рентгеноэндоваскулярных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Он первым применил метод баллонной коронарной ангиопластики в лечении стенозирующего поражения коронарных артерий. В 1982г впервые процедура чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики была произведена в институте профилактической медицины Всесоюзного кардиологического научного центра (В. П. Мазаев, В. В. Кухарчук, Н. А. Грацианский).

В 1995г Владимир Павлович первым в стране выполнил ангиопластику с использованием металлического стента Palmar-Schatr.

Успешное применение этого нового варианта ангиопластики со стентированием открыло эру применения новой технологии, которую активно изучал и эффективно внедрял юбиляр. Он провел сравнительное изучение стентов без и с лекарственным антипролиферативным покрытием, внедрил методы

интервенционного лечения при многососудистом поражении коронарной артерии и основного ствола левой коронарной артерии.

Владимир Павлович участвовал в нескольких международных исследованиях: роль антиоксидантов в развитии инфаркта миокарда, применение ингибиторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения сердечной недостаточности, применение новых антикоагулянтов при мерцательной аритмии.

Последние научные поиски связаны с оценкой течения коронарной болезни сердца и прогноза на отдаленных сроках после интервенционных вмешательств. Клинические наблюдения за результатами чрескожного коронарного вмешательства открыли новые аспекты течения коронарной болезни сердца из-за развития новой составляющей — поздних осложнений, связанных с развитием в стентированных участках коронарных артерий новой формы пролиферативных бляшек, определяемых как неоатеросклероз с новыми подходами лекарственной терапии. В. П. Мазаев впервые в России описал феномен неоатеросклероза.

Общее число публикаций у Владимира Павловича — более 100. Пятьдесят лет своей жизни он отдал великому делу — лечению и спасению пациен-

тов. Он — изумительный врач, мастер своего дела. Не зря пациенты называли его руки “золотыми”. Владимир Павлович сочетает высокий уровень владения несколькими лечебными и диагностическими специальностями. Главное его достижение — синтез всех практических и теоретических знаний для формирования конкретного подхода для оказания помощи конкретному человеку.

Владимир Павлович воплотил в жизнь мечту отца, вместе с которым в детстве сшивал бедренные артерии у собак, чтобы оживить ногу. С умением волшебника он лечит коронарные артерии и продолжает врачебную династию. В. П. Мазаев — великолепный отец, а его дети тоже выбрали профессию врача и продолжают дело отца и деда.

Владимир Павлович — умный, обаятельный, добрый, креативный человек, постоянный участник велопробегов.

Пожелаем ему здоровья, активного долголетия, не терять интереса к жизни и конечно новых достижений и открытий в медицине!

Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” присоединяется к поздравлениям сотрудников и коллег по работе, желает профессору Владимиру Павловичу Мазаеву всего самого доброго и дальнейших творческих успехов!

ЛАГ прогрессирует незаметно!

ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **42%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при добавлении в качестве второго препарата к монотерапии иФДЭ-5^{2,3}

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении* в тройной комбинированной терапии⁴

5-летняя выживаемость пациентов составляет **72,7%**⁵

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁶

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии). Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером), запивая водой. **Титрование дозы.** Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мг два раза в день до 1600 мг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза - 200 мг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. Побочные действия: наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия. Боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Также отмечались: анемия, снижение гемоглобина, гипертиреоз, снижение концентрации ТТГ в крови, снижение аппетита, снижение веса, синусовая тахикардия, артериальная гипотензия, назофарингит, заложенность носа, боль в животе, кожная сыпь, крапивница, эритема, боль. **Особые указания:** Селексипаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшиться вследствие вазодилатирующих эффектов селексипага. В случае появления симптомов гипертиреоза рекомендованы исследования функции щитовидной железы. В случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких. У пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день. Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3): 143-155. 2. Lang IM et al. Paper presented at: European Society of Cardiology International Congress 2015; August 29-September 2, 2015; London, United Kingdom. Abstract P-2365. 3. Sitbon O et al; GRIPHON Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. 4. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18 (1):37-47. 5. Gallé N. Presentation "Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension", Department of Experimental, Diagnostic, and Specialty Medicine Alma Mater Studiorum, University of Bologna on behalf of the GRIPHON steering committee, 2018. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави от 19.03.2021. Регистрационный номер ЛП-005577. * при добавлении пациентам с ФК II.

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



21%

ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



31%

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



11%

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндотрипирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органы зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисудовые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочные действия:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани плазменного яблока),

кровоотек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение натуральной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндотрипирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотрипирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS^{4,5}. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10^{4,5}.

1. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BD, edoxaban QD, rivaroxaban QD). ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбозия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-EU-RUS-1214 04.03.2021