

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 3,0
SCOPUS 0,9



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>



@CardiovascularTherapyPrevention

№ 5, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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 (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 5'2021 Часть 1

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

Галевич 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.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
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 (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

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 5'2021 Part 1

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



05 октября 2021 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Для участия в Форуме
необходимо подать
заявку до 20.08.2021 г.

Сроки подачи тезисов
в рамках Форума до
20.08.2021 г.



Формат участия -
дистанционный

Основные направления Форума – теоретико-методологические основы подготовки врачей-терапевтов, опыт по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, реализация образовательного процесса с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий, симуляционного обучения, непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов в оказании медицинской помощи, в том числе:

I. Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины

- 1.1. История и преемственность в становлении научно-педагогических школ терапии и профилактической медицине.
- 1.2. Личность лидера в становлении научной школы.
- 1.3. Методологические аспекты образования в области терапии и профилактической медицины.
- 1.4. Исследовательский характер подготовки врачей-терапевтов.
- 1.5. Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 1.6. Результаты научных исследований, как фактор отбора содержания программ подготовки врачей-терапевтов.
- 1.7. Междисциплинарный подход в подготовке врачей-терапевтов.
- 1.8. Эффективность обучения врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки.

II. Реализация научных идей в практике подготовки врачей-терапевтов

- 2.1. Наставничество как метод обучения врачей-терапевтов на рабочем месте: опыт и лучшие практики.
- 2.2. Индивидуальные образовательные траектории в непрерывном профессиональном развитии врача-терапевта.
- 2.3. Электронная информационно-образовательная среда как инструмент достижения планируемых результатов.
- 2.4. Опыт и перспективы дистанционного обучения врачей в области терапии и профилактической медицины.
- 2.5. Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта.
- 2.6. Международное сотрудничество: лучшие практики в процессе подготовки врачей в области терапии и профилактической медицины.

Информация о мероприятии доступна на сайте
www.ropniz.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.

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Исследования в кардиологии

Азаров А. В., Семитко С. П., Журавлев А. С., Иоселиани Д. Г., Камолов И. Х., Мельниченко И. С., Захарова О. В., Пузин С. Н., Ковальчук И. А.
Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена "slow/no-reflow"

Головин Д. А., Ростовцева Т. М., Кудрявцев Ю. С., Бердалин А. Б., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.
Удлинения (долichoартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования

Корецкий С. Н., Мершина Е. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Миргородская О. В., Мешков А. Н., Синицын В. Е., Драпкина О. М.
Диагностическое значение стандартных и модифицированных эхокардиографических критериев некомпактного миокарда левого желудочка

Сердечно-сосудистый риск

Лутوخина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Александрова С. А., Евсеева Е. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В.
Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Острый коронарный синдром

Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Голивец Т. П., Константинов С. Л.
Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом

Алкогольная болезнь

Максимова Ж. В., Максимов Д. М.
Консультирование пациента, злоупотребляющего алкоголем

Мозговой инсульт

Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутищенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окишина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Драпкина О. М.
Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М

Клиника и фармакотерапия

Тарзимова А. И., Доцицин В. Л.
Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (ESC/EACTS)

Contents

Address to the readers

Original articles

Studies in cardiology

Azarov A. V., Semitko S. P., Zhuravlev A. S., Ioseliani D. G., Kamolov I. Kh., Melnichenko I. S., Zakharova O. V., Puzin S. N., Kovalchuk I. A.
Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon

Golovin D. A., Rostovtseva T. M., Kudryavtsev Yu. S., Berdalin A. B., Lelyuk S. E., Lelyuk V. G.
Carotid artery elongation (dolichoarteriopathy) and cerebral perfusion: results of a pilot study

Koretsky S. N., Merishina E. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Mirgorodskaya O. V., Meshkov A. N., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M.
Diagnostic value of standard and modified echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction

Cardiovascular risk factors

Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Nedostup A. V., Aleksandrova S. A., Evseeva E. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V.
Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Acute coronary syndrome

Osipova O. A., Golovin A. I., Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Golivets T. P., Konstantinov S. L.
Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome

Alcohol-related illness

Maksimova Zh. V., Maksimov D. M.
Counseling an alcohol abuse patient

Stroke

Martsevich S. Yu., Tolpygina S. N., Zagrebelsky A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Drapkina O. M.
Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGION-M registry

Clinic and pharmacotherapy

Tarzmanova A. I., Doshchitsin V. L.
Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: current guidelines of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS)

Серова М. В., Андреев Д. А., Чашкина М. И.,
Салпагарова З. К.
Антикоагулянтная терапия при катетерной
аблации фибрилляции и трепетания предсердий

Клинические случаи

Ускач Т. М., Сафиуллина А. А., Шарапова Ю. Ш.,
Аманатова В. А., Петрухина А. А., Макеев М. И.,
Терещенко С. Н.
Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза
и имплантированным модулятором сердечной
сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение

Резухина Е. А., Родненков О. В., Мартынюк Т. В.
Применение агониста рецепторов простаглицина
селексипага у пациентки с идиопатической
легочной гипертензией высокого риска:
клинический случай

Мнение приглашенного редактора

Ширшов А. В.
Патологическая извитость брахиоцефальных
артерий: к некоторым спорным вопросам
по этой проблеме

Самородская И. В.
Ожирение: вопросов больше, чем ответов

Явелов И. С.
Повышенный уровень сердечного тропонина I,
определенного высокочувствительным методом:
клиническое значение за пределами оценки
тяжести и прогноза острых и хронических
заболеваний

Обзоры литературы

Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.
Острый коронарный синдром у пациентов
с COVID-19

Беграмбекова Ю. Л., Орлова Я. А.
Вклад аэробных физических нагрузок
в сбережение здоровья: известные механизмы
и перспективные исследования

Кобелев Е., Берген Т. А., Таркова А. Р.,
Васильцева О. Я., Каменская О. В., Усов В. Ю.,
Чернявский А. М.
COVID-19 как причина хронической легочной
гипертензии: патофизиологическое обоснование
и возможности инструментальной диагностики

Драпкина О. М., Ким О. Т.
Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы
с ожирением?

73 Serova M. V., Andreev D. A., Chashkina M. I.,
Salpagarova Z. K.
Anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial
fibrillation and flutter

Clinical cases

83 Uskach T. M., Safiullina A. A., Sharapova Yu. Sh.,
Amanatova V. A., Petrukhina A. A., Makeev M. I.,
Tereshchenko S. N.
Four-year follow-up of a patient with mixed
cardiomyopathy and an implanted cardiac contractility
modulation device: a case report

92 Rezhukhina E. A., Rodnenkov O. V., Martynyuk T. V.
Prostacyclin receptor agonist selexipag in a patient
with high-risk idiopathic pulmonary arterial
hypertension: a case report

Opinion of invited editor

99 Shirshov A. V.
Pathological brachiocephalic arteries elongation
(dolichoarteriopathy): some controversial issues
on this problem

102 Samorodskaya I. V.
Obesity: there are more questions than answers

104 Yavelov I. S.
Increased level of cardiac troponin I determined
by a highly sensitive method: clinical significance
beyond the assessment of the severity and prognosis
of acute and chronic diseases

Literature reviews

107 Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
Acute coronary syndrome in COVID-19 patients

115 Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A.
Health benefits of aerobic exercise: known mechanisms
and research potential

126 Kobelev E., Bergen T. A., Tarkova A. R.,
Vasiltseva O. Ya., Kamenskaya O. V., Usov V. Yu.,
Chernyavsky A. M.
COVID-19 as a cause of chronic pulmonary
hypertension: pathophysiological rationale and potential
of instrumental investigations

134 Drapkina O. M., Kim O. T.
Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy?



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.



17
НОЯБРЯ
2021

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.

Уважаемые читатели,

в современной истории неинфекционной эпидемиологии исследование ЭССЕ-РФ (**Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации**) занимает особо важное место. Стартовало оно в 2011г по инициативе Министерства здравоохранения РФ. Это наиболее крупное эпидемиологическое исследование, которое рассматривается как продолжение профилактической активности для получения несмещенной информации об эпидемиологических характеристиках населения регионов России.

Для проведения исследования был создан Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ, разработан протокол, в работе приняли участие все заинтересованные ученые и эксперты из трех центров: ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России и ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России.

С начала запуска первого исследования, а их в настоящее время уже три — ЭССЕ-РФ-1, ЭССЕ-РФ-2 и ЭССЕ-РФ-3, прошло десять лет. Исследования ЭССЕ-РФ являются важнейшим научным инструментом оценки распространенности заболеваний в РФ, их факторов риска, а также прогнозирования их исходов. На основании полученных данных системой здравоохранения и медицинским сообществом определяются приоритеты, разрабатываются стратегии (популяционная и стратегия высокого риска), для их реализации создается нормативно-правовая база. Обсуждению итогов и значимости ЭССЕ-РФ от лица его участников и основных исполнителей посвящена значительная часть номера.

В разделе “Мнение приглашенного редактора” обсуждаются три важные проблемы, на которые я хочу обратить внимание. Во-первых, стартовал пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями. Он является важным шагом к определению особенностей клинической интерпретации повышенного уровня сердечного тропонина I у лиц, проживаю-



щих в России. Во-вторых, проблема ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний выходит на первый план, появляются новые тенденции в этом направлении, в т.ч. активно изучаются функции бурой жировой ткани и пути ее активации. В третьем сообщении указывается на важность изучения проблемы клинической значимости извитости брахиоцефальных артерий и необходимость поиска соглашения между специалистами по этой проблеме.

В номере опубликованы новые методические рекомендации “**Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования**”. Рекомендации включают информационно-содержательную часть для медицинских специалистов и практическую часть для пациентов, представленную в формате памяток. Основные разделы — здоровое питание, коррекция пищевых привычек, вопросы модификации рациона при основных алиментарно-зависимых факторах риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов, снижение минеральной плотности костной ткани.

Приятного чтения,

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

Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow”

Азаров А.В.^{1,2}, Семитко С.П.¹, Журавлев А.С.¹, Иоселиани Д.Г.¹, Камолов И.Х.¹, Мельниченко И.С.², Захарова О.В.¹, Пузин С.Н.¹, Ковальчук И.А.¹

¹ФГАОВ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Москва;

²ГБУЗ МО “Мытищинская городская клиническая больница”. Мытищи, Московская область, Россия

Цель. Оценить, может ли отсроченное стентирование коронарной артерии (ОСКА) уменьшить частоту развития феномена “slow/no-reflow” у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST) и массивным тромбозом (TTG ≥3) инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОКА) по сравнению с немедленным стентированием коронарной артерии (НСКА) при первичном ЧКВ.

Материал и методы. Из 3651 первичных чрескожных коронарных вмешательств, выполненных по поводу острого ИМ[↑]ST в период с января 2016г по май 2020г в Региональном сосудистом центре на базе ГБУЗ МО “Мытищинская городская клиническая больница”, в ретроспективный анализ включены данные 105 пациентов с массивным тромбозом ИОКА (TTG ≥3). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ОСКА (n=55), 2-я группа НСКА (n=50). В группе НСКА процедура чрескожного коронарного вмешательства заканчивалась рутинной имплантацией стента, а в группе ОСКА задержка в имплантации стента составляла не <5 сут.

Результаты. В группе ОСКА в сравнении с НСКА развитие феномена “slow/no-reflow” имело место значительно реже в виде статистически значимого увеличения частоты встречаемости кровотока TIMI 3, показателя тканевой миокардиальной перфузии MBG 2-3 (81,8 vs 64%; отношение шансов 2,53; p=0,039) и резолюции сегмента ST ≥70% на электрокардиограмме (87,3% vs 58%; отношение шансов 4,97; p=0,001).

Заключение. ОСКА у пациентов с ИМ[↑]ST с массивным тромбозом (TTG ≥3) ИОКА демонстрирует определенное преимущество по частоте снижения риска развития феномена “slow/no-reflow” и может быть рассмотрено как возможный альтернативный метод лечения vs НСКА, при условии восстановления стабильного коронарного кровотока до TIMI 3.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, отсроченное стентирование коронарной артерии, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, феномен slow/no-reflow.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/12-2020

Рецензия получена 15/01-2021

Принята к публикации 16/03-2021



Для цитирования: Азаров А.В., Семитко С.П., Журавлев А.С., Иоселиани Д.Г., Камолов И.Х., Мельниченко И.С., Захарова О.В., Пузин С.Н., Ковальчук И.А. Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2761. doi:10.15829/1728-8800-2021-2761

Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon

Azarov A.V.^{1,2}, Semitko S.P.¹, Zhuravlev A.S.¹, Ioseliani D.G.¹, Kamolov I.Kh.¹, Melnichenko I.S.², Zakharova O.V.¹, Puzin S.N.¹, Kovalchuk I.A.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Mytishchi City Clinical Hospital. Mytishchi, Moscow Oblast, Russia

Aim. To assess whether delayed coronary artery stenting (CAS) can reduce the slow/no-reflow incidence in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and massive thrombosis (TTG ≥3) of the infarct-related coronary artery (IRCA) compared with immediate CAS within primary PCI.

Material and methods. Out of 3651 primary PCIs performed for acute STEMI in the period from January 2016 to May 2020 at the Mytishchi City Clinical Hospital, the retrospective analysis included 105 patients with massive IRCA thrombosis (TTG ≥3). The patients were divided into two groups: first group (n=55) — delayed CAS,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azarov_al@mail.ru

Тел.: +7 (926) 103-76-26

[Азаров А.В.* — к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НПЦИК (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0001-7061-337X, Семитко С.П. — д.м.н., профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, директор НПЦИК (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-1268-5145, Журавлев А.С. — студент 6 курса Международной школы “Медицина Будущего”, ORCID: 0000-0002-9130-707X, Иоселиани Д.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0001-6425-7428, Камолов И.Х. — аспирант кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, ORCID: 0000-0002-8148-6510, Мельниченко И.С. — врач по РЭДЛ отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-3081-7201, Захарова О.В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-0471-3393, Пузин С.Н. — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-5469-5731, Ковальчук И.А. — к.м.н., ассистент кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО, врач по РЭДЛ НПЦИК (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-6834-6150].

second group (n=50) — immediate CAS. In the immediate CAS group, the PCI procedure ended with routine stent implantation, and in the delayed CAS group, stent implantation was delayed for at least 5 days.

Results. In the delayed CAS group in comparison with immediate one, the slow/no-reflow phenomenon developed much less frequently in the form of a significant increase in the prevalence of TIMI 3 flow, better myocardial perfusion of myocardial blush grade (MBG) 2-3 (81,8 vs 64%; odds ratio (OR) 2,53; p=0,039) and ST segment resolution $\geq 70\%$ (87,3% vs 58%; OR 4,97; p=0,001).

Conclusion. Delayed CAS in patients with STEMI with massive thrombosis (TTG ≥ 3) of IRCA reduces the risk of slow/no-reflow phenomenon and can be considered as a possible alternative treatment vs immediate CAS, provided that stable coronary flow is restored before TIMI 3.

Keywords: percutaneous coronary intervention, delayed coronary artery stenting, acute ST-segment elevation myocardial infarction, slow/no-reflow phenomenon.

Relationships and Activities: none.

Azarov A. V.* ORCID: 0000-0001-7061-337X, Semitko S. P. ORCID: 0000-0002-1268-5145, Zhuravlev A. S. ORCID: 0000-0002-9130-707X, Ioseliani D. G. ORCID: 0000-0001-6425-7428, Kamolov I. Kh. ORCID: 0000-0002-8148-6510, Melnichenko I. S. ORCID: 0000-0002-3081-7201, Zakharova O. V. ORCID: 0000-0003-0471-3393, Puzin S. N. ORCID: 0000-0001-5469-5731, Kovalchuk I. A. ORCID: 0000-0002-6834-6150.

*Corresponding author: azarov_al@mail.ru

Received: 24/12-2020

Revision Received: 15/01-2021

Accepted: 16/03-2021

For citation: Azarov A. V., Semitko S. P., Zhuravlev A. S., Ioseliani D. G., Kamolov I. Kh., Melnichenko I. S., Zakharova O. V., Puzin S. N., Kovalchuk I. A. Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2761. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2761

ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ $\uparrow$ ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИОКА — инфаркт-ответственная коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, МИМС — минимальная инвазивная механическая стратегия, НСКА — немедленное стентирование коронарной артерии, ОСКА — отсроченное стентирование коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, CFC — Corrected TIMI Frame Count, MBG — Myocardial Blush Grade, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade score.

Введение

Экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с рутинной имплантацией стента в инфаркт-ответственную коронарную артерию (ИОКА) является золотым стандартом лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) [1]. Однако после выполнения ЧКВ, в ряде случаев, ткань миокарда остается в состоянии гипоперфузии; такое состояние называется синдром “slow/no-reflow”. Этот феномен развивается с частотой от 5 до 50% и является основной причиной увеличения массы некротизированного миокарда и, самое важное, летальности в течение 5 лет [2, 3]. В основе патогенетического компонента развития феномена “slow/no-reflow” помимо ишемического реперфузионного повреждения лежит дистальная атеротромботическая эмболизация периферического русла фрагментами разрушенной изъязвленной бляшки и/или тромба, возникающего после имплантации стента в процессе выполнения ЧКВ [4, 5]. В основном ИМ $\uparrow$ ST обусловлен магистральной окклюзией коронарной артерии, в 70% случаев сопровождается массивной тромботической нагрузкой ИОКА TTG, равной или превышающей 3 по шкале TTG (TIMI thrombus grade score) [6]. На сегодняшний день, сразу после успешной реканализации окклюзированной коронарной артерии, вне зависимости от ангиографической оценки коронарного тромбоза, рекомендуется немедленная имплантация стента [1], что может увеличивать риск развития феномена “slow/no-reflow”. Попытки предотвратить феномен “slow/no-reflow” с применением устройств дистальной защиты эффективности не продемонстрировали [7].

Данные по применению различных устройств мануальной аспирационной тромбэктомии указывают на отсутствие четких доказательств пользы или вреда такого способа удаления тромботических масс, однако применение этих устройств у пациентов с массивным тромбозом ИОКА может иметь важное значение [8].

Использование ингибиторов Пб/Ппа гликопротеиновых рецепторов приводит к значительному снижению частоты повторной реваскуляризации целевого сосуда, однако не влияет на смертность и частоту повторных ИМ [9]. Отсроченное стентирование не улучшает клинические исходы и ассоциируется с большей частотой реваскуляризации целевого сосуда, но задержка в имплантации стента в течение нескольких суток способствует уменьшению или полной резорбции тромботических масс в ИОКА [10-14].

Предполагаем, что после восстановления стабильного антеградного кровотока до уровня TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в ИОКА у пациентов с массивным коронарным тромбозом (TTG ≥ 3) отсрочка в имплантации стента до 5 сут. может уменьшить частоту развития феномена “slow/no-reflow” и улучшить результаты эндоваскулярного лечения этой категории больных по сравнению с немедленным стентированием коронарной артерии (НСКА).

Целью исследования было оценить, может ли отсроченное стентирование коронарной артерии (ОСКА) уменьшить частоту развития феномена “slow/no-reflow” у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST с массивным тромбозом (TTG ≥ 3) ИОКА по сравнению с НСКА при первичном ЧКВ.

Материал и методы

Из 3651 первичной ЧКВ, выполненной по поводу острого ИМ[†]ST в период с января 2016г по январь 2021г в Региональном сосудистом центре на базе ГБУЗ МО “Мытищинская городская клиническая больница”, в ретроспективный анализ включены данные 105 пациентов. Критерии включения: острый (первичный) ИМ[†]ST, срок от начала заболевания не >12 ч, ангиографические признаки тромба в просвете магистральной коронарной артерии (TTG $\geq$ 3), диаметр ИОКА не <2,5 мм. Критерии не включения: наличие ИМ в анамнезе, тромбоз ранее установленного стента, тромбоз незащищенного ствола левой коронарной артерии, поражение аутовенозных шунтов, истинный кардиогенный шок, невозможность проведения усиленной двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствовал принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

После проведения коронароангиографии (КАГ), по результатам которой в сопоставлении с электрокардиографическими (ЭКГ) критериями верифицировали ИОКА, выполнялось первичное ЧКВ в два этапа: первый этап — это восстановление просвета и антеградного коронарного кровотока, второй этап — имплантация стента. На первом этапе процедуры ЧКВ в группе НСКА с целью восстановления кровотока до уровня TIMI 3 применялась стандартная баллонная ангиопластика, а в группе ОСКА — так называемая минимальная инвазивная механическая стратегия (МИМС) с последующей усиленной антиагрегантной терапией. После восстановления кровотока пациенты с ангиографическими признаками крупного тромба в просвете магистральной коронарной артерии (TTG $\geq$ 3) были разделены на две группы: 1-я группа ОСКА (n=55), 2-я группа НСКА (n=50). На втором этапе процедура ЧКВ в группе НСКА заканчивалась рутинной имплантацией стента, тогда как в группе ОСКА задержка в имплантации стента в ИОКА составляла не <5 сут.

Минимальная инвазивная механическая стратегия. Выполнение МИМС подразумевает минимальное вмешательство на ИОКА: выполнение механической реканализации коронарным проводником, в случае невосстановления кровотока выполнялась механическая реканализация в сочетании со стандартной баллонной вазодилатацией (диаметр баллонного катетера не превышал 1,5 или 2,0 мм) и/или мануальной вакуумной тромбоспирации (аспирационный катетер 6 FrExport).

Фармакологическое сопровождение. До поступления в стационар все больные получали ДАТ в виде 300 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг или тикагрелора 180 мг. В качестве антикоагулянта применяли стандартный нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ. После проведения КАГ все пациенты с восстановленным коронарным кровотоком и наличием коронарного тромбоза (TTG $\geq$ 3) получали блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов на срок до 48 ч. В качестве антикоагулянта в процессе ЧКВ применяли непрерывное внутривенное введение

нефракционированного гепарина натрия в дозировке 50–60 МЕ/кг до достижения целевого уровня гепаринизации, который оценивали по определению активированного времени свертывания — АСТ (activated clotting time), целевой показатель составлял 300–350 с. По завершении введения блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов, т.е. после 48 ч, дальнейшая инфузия гепарина натрия не проводилась. В группе ОСКА на период до контрольной КАГ после 48 ч и до 5 сут. в качестве усиления антиагрегантной терапии клопидогрел назначался в дозе 150 мг/сут., в случае применения тикагрелора дозировка не превышала рекомендованной и составляла 180 мг, далее по 75 мг/сут. и 180 мг/сут., соответственно. В группе НСКА после процедуры ЧКВ и до момента выписки ДАТ проводилась в рекомендованных дозировках в виде 100 мг/сут. ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором в дозе 75 мг/сут. и 180 мг/сут., соответственно. С первых суток поступления больные получали статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости — диуретики и ингибиторы протонной помпы.

Ангиографическое исследование. КАГ выполняли при поступлении и повторно на 5–6 сут. после поступления. Оценивали коронарный кровоток по шкале TIMI flow grade, corrected TIMI frame count (CTFC), ангиографическую степень коронарного тромбоза (TIMI thrombus grade score, TTG) и степень миокардиального контрастирования — по шкале Myocardial Blush Grade (MBG) [15–17].

Шкала TIMI MBG применялась для оценки перфузии миокарда и рассчитывалась по степени поступления рентген-контрастного вещества в миокард и образования затенения ткани — так называемого “миокардиального румянца”.

MBG степень 0 — отсутствие миокардиального румянца, степень 1 — минимальный миокардиальный румянец, степень 2 — умеренный миокардиальный румянец, но выражен в меньшей степени по сравнению с ангиографией контралатеральной или ипсилатеральной не инфаркт-связанной коронарной артерии, степень 3 — нормальный миокардиальный румянец, сопоставимый с ангиографией контралатеральной или ипсилатеральной не инфаркт-связанной коронарной артерии.

Наличие внутрикоронарного тромба определялось по ангиографической картине и оценивалось с применением ангиографической классификации коронарного тромбоза TTG. TTG-0 — отсутствие видимых ангиографических признаков тромбоза, TTG-1 вероятно наличие тромба, размытость и неровность контуров сосуда, TTG-2 — тромб размером не > половины диаметра ИОКА, TTG-3 — продольный размер тромба > половины, но < двух диаметров ИОКА, TTG-4 — продольный размер тромба > двух диаметров ИОКА, TTG-5 — массивный тромбоз ИОКА [18].

Анализ ЭКГ. Регистрация ЭКГ проводилась на 12-канальном электрокардиографе. ЭКГ записывали при поступлении, непосредственно во время проведения процедуры и через 60 мин после ЧКВ не <2 раз. Надежным маркером достижения миокардиальной реперфузии по ЭКГ считалась резольвция сегмента ST $\geq$ 70% от исходного или до полного разрешения с инверсией зубцов T.

Диагностика феномена “slow/no-reflow”. Степень адекватной реперфузии миокарда определяли в случае

Таблица 1

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	ОСКА (n=55)	НСКА (n=50)	p
Возраст, Me (Q1-Q3), годы	52 (25-75)	57 (25-75)	0,802
Мужской пол, n (%)	43 (78,2)	37 (74)	0,615
Сахарный диабет, n (%)	7 (12,7)	5 (10)	0,764
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (34,5)	19 (38)	0,713
Курение, n (%)	37 (67,3)	35 (70)	0,764
Гиперлипидемия, n (%) (повышение общего ХС >5 ммоль/л и/или ХС ЛНП <3,5 ммоль/л)	22 (40)	21 (42)	0,835
ОСН (по Killip)			
Killip I, n (%)	32 (58,2)	28 (56)	0,821
Killip II, n (%)	18 (32,7)	17 (34)	0,891
Killip III, n (%)	5 (9,1)	5 (10)	1,000
Killip IV, n (%)	0	0	—
ИОКА			
ПМЖВ, n (%)	18 (32,7)	20 (40)	0,439
ОВ, n (%)	5 (9,1)	6 (12)	0,753
ПКА, n (%)	32 (58,2)	24 (48)	0,296
Индекс TTG, M±SD, (95% ДИ)	4,21±0,92 (3,96-4,45)	3,98±0,93 (3,72-4,24)	0,205
Время “симптом-баллон”, M±SD, (95% ДИ), мин	439±243 (374,8-503,2)	398±173 (350,1-445,9)	0,318

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИОКА — инфаркт-ответственная коронарная артерия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НСКА — немедленное стентирование коронарной артерии, ОВ — огибающая ветвь, ОСКА — отсроченное стентирование коронарной артерии, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ХС — холестерин.

достижения коронарного кровотока по TIMI-3 в сочетании со степенью миокардиального контрастирования по MBG 2-3 и резольцией сегмента ST ≥70% на ЭКГ.

Степень неадекватной реперфузии миокарда, т.е. феномен “slow/no-reflow”, определяли в случае коронарного кровотока по TIMI-3 и степени миокардиального контрастирования — по MBG 0-1 и резольции сегмента ST <70% на ЭКГ.

На госпитальном этапе и в ближайшем периоде наблюдения оценивали следующие показатели: смерть, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию и большие клинически значимые кровотечения.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представляли в виде средней арифметической (M) со стандартным отклонением (SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Количественный показатель представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75% Q) при распределении, отличном от нормального. Межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, а также с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных проводили с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера. Номинальный показатель представляли абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Во всех процедурах статистического анализа критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Для

определения силы связи между переменными вычисляли коэффициент Крамера V.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по исходным клиническим и ангиографическим характеристикам (таблица 1). Группа представлена в основном мужчинами, у каждого пятого был сахарный диабет, каждый третий имел в анамнезе артериальную гипертензию, большинство больных курили, ИОКА в большинстве случаев была правая коронарная артерия. Анамнез по ишемической болезни сердца отягощен не был, ранее ангинозный статус не отмечали. Временной параметр, такой как время “симптом-баллон”, время от дебюта ангинозного приступа до момента начала выполнения ЧКВ было сопоставимо в обеих группах, время дверь-ангиография не превышало 15 мин.

Ангиографические критерии степени эпикардиального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии до и после выполнения ЧКВ в группах ОСКА и НСКА представлены в таблице 2. Количественные ангиографические данные, характеризующие степени эпикардиального коронарного кровотока TIMI, STFC, тканевой миокардиальной перфузии MBG, а также индекс коронарного тромбоза TTG до процедуры ЧКВ были сопоставимы в обеих группах. После применения МИМС в группе ОСКА данные степени эпикардиального кровотока TIMI, STFC и тканевой миокардиаль-

Таблица 2

Ангиографические критерии степени эпикардального кровотока и тканевой миокардиальной перфузии до и после выполнения ЧКВ

Показатель, М±SD, (95% ДИ)	ОСКА (n=55)	НСКА (n=50)	P
До процедуры ЧКВ			
TIMI	0,73±0,99 (0,47-0,99)	0,71±0,83 (0,48-0,94)	0,91
CTFC	79,6±23,4 (73,42-85,78)	79,3±24,4 (72,5-86,1)	0,95
MBG	0,47±0,77 (0,27-0,67)	0,43±0,69 (0,24-0,62)	0,78
TTG	4,21±0,92 (3,97-4,45)	3,98±0,93 (3,72-4,24)	0,21
После процедуры ЧКВ			
TIMI	2,95±0,5 (2,82-3,09)	2,85±0,45 (2,73-2,97)	0,28
CTFC	25,4±10,3 (22,68-28,12)	31,0±10,5 (28,1-33,9)	0,007*
MBG	2,56±0,77 (2,36-2,76)	1,87±0,78 (1,66-2,09)	<0,001*
TTG	0 (0)	0,99±0,98 (0,72-1,26)	<0,001*

Примечание: * — статистически значимая разница ($p<0,05$). ДИ — доверительный интервал, НСКА — немедленное стентирование коронарной артерии, ОСКА — отсроченное стентирование коронарной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CTFC — Corrected TIMI Frame Count, MBG — Myocardial Blush Grade, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade score.

Таблица 3

Частота встречаемости резолюции сегмента ST ≥ 70 и кровотока TIMI-3, MBG 2-3 в зависимости от методики лечения

Показатель	Методика лечения				p	ОШ; 95 ДИ%
	НСКА (n=50)		ОСКА (n=55)			
	n	%	n	%		
TIMI-3, MBG 2-3	32	64%	45	81,8%	0,039	2,53; 1,03-6,2
Резолюция сегмента ST ≥70%	29	58%	48	87,3%	0,001	4,97; 1,88-13,12

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, НСКА — немедленное стентирование коронарной артерии, ОСКА — отсроченное стентирование коронарной артерии, MBG — Myocardial Blush Grade, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Таблица 4

Кардиальные осложнения и кровотечение в госпитальном периоде и ближайшем периоде наблюдения

Показатель	ОСКА (n=55)	НСКА (n=50)	p
Смерть, n	0	1	1,000
Повторный инфаркт миокарда, n	2	1	0,610
Повторная реваскуляризация в ИСА, n	1	1	1,000
Большие кровотечения, n	1	0	1,000

Примечание: ИСА — инфаркт-связанная артерия, НСКА — немедленное стентирование коронарной артерии, ОСКА — отсроченное стентирование коронарной артерии.

ной перфузии MBG также не имели значительных различий в сравнении с группой НСКА. Непосредственно после имплантации стента в группе ОСКА показатели эпикардального коронарного кровотока по шкале TIMI были сопоставимы — $2,95\pm 0,5$ (95% доверительный интервал (ДИ): $2,82-3,09$) vs $2,85\pm 0,45$ (95% ДИ: $2,73-2,97$) ($p=0,28$), более низкими были показатель по шкале CTFC — $25,4\pm 10,3$ (95% ДИ: $22,68-28,12$) vs $31,0\pm 10,5$ (95% ДИ: $28,1-33,9$) ($p=0,007$) и индекс коронарного тромбоза TTG — 0 vs $0,99\pm 0,98$ (95% ДИ: $0,72-1,26$) ($p<0,001$), показатель MBG оказался более высоким — $2,56\pm 0,77$ (95% ДИ: $2,36-2,76$) vs $1,87\pm 0,78$ (95% ДИ: $1,66-2,09$) ($p<0,001$). Кроме того, в группе

ОСКА при проведении контрольной КАГ, непосредственно до имплантации стента, у 100% пациентов имело место изменение морфологии стенотического поражения и диаметра целевой артерии: уменьшение степени целевого стеноза с $77,8\pm 10,2$ до $50,5\pm 19,5\%$ ($p<0,05$); уменьшение его протяженности с $21,5\pm 8,5$ до $15,5\pm 5,5$ мм ($p<0,01$); увеличение референсного диаметра артерии от $3,1\pm 0,8$ до $3,5\pm 0,75$ мм ($p<0,01$).

При анализе частоты резолюции сегмента ST на ЭКГ и ангиографической оценки эффективности реперфузии миокарда TIMI-3, MBG 2-3 после имплантации стента, в сравнении с исходными данными, после процедуры ЧКВ в обеих группах

были получены следующие результаты (таблица 3). Установлено статистически значимое увеличение частоты кровотока TIMI 3, MBG 2-3 в группе ОСКА по сравнению с группой НСКА ($p=0,039$). Шансы выявления кровотока TIMI-3, MBG 2-3 в группе ОСКА увеличивались в 2,5 раза (95% ДИ: 1,03-6,2) по сравнению с группой НСКА. Выявленная связь была средней силы ($V=0,201$). Кроме того, частота резолуции сегмента ST ≥ 70 статистически значимо чаще имела место в группе ОСКА, чем в группе НСКА ($p=0,001$). Шансы выявления резолуции сегмента ST ≥ 70 в группе ОСКА увеличивались по сравнению с группой НСКА в 4,97 раз (95% ДИ: 1,88-13,12), между указанными параметрами отмечалась средняя связь ($V=0,331$).

В течение 30 сут. оценивали большие кардиальные осложнения и клинически значимые кровотечения (таблица 4). Статистически значимого различия между группами выявлено не было, показатели были сопоставимы в обеих группах.

Обсуждение

За последние десять лет проведено большое количество исследований у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST, в которых применялись различные устройства аспирации тромба или устройства дистальной протекции для защиты микроциркуляторного русла, однако полное удаление тромботических масс по-прежнему остается большой проблемой и не всегда возможно. Имплантация стента рекомендованным давлением в сохраняющиеся тромботические массы неизбежно несет риск развития дистальной эмболизации и, как следствие, приводит к ухудшению перфузии миокарда [19]. В настоящей работе с целью предотвращения развития феномена “slow/no-reflow”, была применена тактика ОСКА в сочетании с МИМС и использованием усиленной ДАТ у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST и массивным тромбозом ИОКА, вопреки НСКА. Важным условием для применения методики ОСКА было наличие адекватного антеградного коронарного кровотока уровня TIMI 3 в ИОКА у всех пациентов. В исследовании DANAMI 3-DEFER (The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: DEFERred stent implantation in connection with primary PCI) [10] целью первоначального вмешательства было восстановление и стабилизация коронарного кровотока до уровня TIMI 2-3. Таким образом, авторы предполагают, что значительная часть пациентов группы ОСКА оставалась с коронарным кровотоком TIMI 2 в течение, в среднем, 48 ч, тогда как у 96% пациентов группы НСКА после стентирования зафиксирован коронарный кровоток TIMI 3, поэтому можно указать на необъективность полученных данных по отношению к группе ОСКА. Пациенты, у которых не удалось достичь целевой

коронарный кровоток TIMI 3, были исключены из работы, т.к. оценить объективность сравнения с контрольной группой НСКА было бы невозможно, поскольку даже коронарный кровоток TIMI 2 не приводит к такому же клиническому успеху, как наличие коронарного кровотока TIMI 3 [20]. По мнению Isaaz K, et al. [21], ОСКА не может быть предложено всем пациентам, данную методику стентирования стоит предлагать пациентам с целевым коронарным кровотоком TIMI 3, достигнутым с помощью МИМС, после воздействия на крупный тромб (TTG grade 4). Однако должно пройти достаточно времени до стентирования, чтобы обеспечить полное удаление тромба. В настоящей работе задержка в имплантации стента составила не <5 сут., поскольку, анализируя исследования Kelbaek H, et al. [10] и Isaaz K, et al. [21], авторы пришли к выводу, что задержка в имплантации стента в 48 ч, вероятно, слишком мала для регрессии спонтанных структурных изменений, чтобы дать возможность антитромботической терапии воздействовать на тромб в полной мере. Авторы указывают, что сложно признать полную резорбцию тромботических масс у всех больных на контрольной ангиограмме. В оригинальной работе Isaaz K, et al. [22] у 17 из 52 пациентов с отсроченным стентированием имплантация стента проводилась, в среднем, через 6 сут. из-за наличия тромба на предыдущей контрольной коронарной ангиограмме. Также немаловажный интерес, на наш взгляд, представляют критерии отбора в группу ОСКА, в настоящей работе авторы ориентировались на данные Harbaoui B, et al., первичными из которых являются, помимо целевого коронарного кровотока TIMI-3, уменьшение ангинозного статуса пациента, резолуция сегмента ST $\geq 50\%$ на ЭКГ от исходного по состоянию после реваскуляризации ИОКА; а также вторичные: крупный тромб (TTG 3-4), клиническая тяжесть, комплексное поражение сосудов, коморбидность и возраст. В качестве дополнительной дезагрегантной поддержки во время выполнения первичного ЧКВ применяли введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa с последующим назначением в группе ОСКА двойной дозы клопидогрела 150 мг/сут. Назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa во время процедуры ЧКВ уменьшает размер тромба в ИОКА и улучшает перфузию миокарда [23]. В нашем исследовании в группе пациентов с ОСКА, результаты эндоваскулярного вмешательства были значительно лучше, чем в контрольной группе — более высокие ангиографические показатели по шкале TIMI и MBG, более низкий показатель TTG. В этой же группе пациентов чаще наблюдалась резолуция сегмента ST $>70\%$ через 60 мин после выполнения ЧКВ. Необходимо отметить, что, несмотря высо-

кую вероятность возникновения риска кровотечения при использовании усиленной ДАТ в группе ОСКА, которые могут быть независимым предиктором госпитальной летальности [24], достоверной разницы в увеличении количества кровотечений получено не было. Отсрочка в имплантации стента в пределах 5–6 сут. дала время на полную резорбцию тромботических масс в коронарной артерии и стабилизацию структур изъязвленной бляшки. Это позволило исключить один из главных патогенетических компонентов развития феномена “slow/no-reflow” — дистальную атеротромботическую эмболизацию, что может увеличить объем “спасенного” миокарда. В течение госпитального и ближайшего периода наблюдения группы не различались по частоте развития повторного ИМ, повторной реваскуляризации в ИОКА и смертности.

Ограничения исследования. Данная работа имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование одноцентровое, нерандомизированное. Из-за нерандомизированного дизайна отбор в группы осуществлялся на усмотрение оперирующего хирурга. Во-вторых, отбор пациентов в группу ОСКА осуществлялся только в том случае, если удавалось восстановить целевой коронарный кровоток уровня ТИМІ-3, данная методика не должна быть рекомендована пациентам, у которых не удается достичь коронарный кровоток ТИМІ 3 с применением МИМС. В-третьих, ретроспективный характер исследования не позволил в полном объеме оценить некоторые ключевые лабораторные и инструментальные данные повреждения миокарда; например, перед процедурой

ЧКВ не у всех брали кровь для определения биохимических маркеров, таких как тропонины I и T, креатинфосфокиназа-МВ. Также рутинно не выполняли трансторакальное эхокардиографическое исследование, соответственно не оценивалась функция левого желудочка. Не менее важно отметить, что исследование проводилось преимущественно среди пациентов с массивным коронарным тромбозом (ТТГ ≥ 3). В данном исследовании анализировались пациенты только с первичным ЧКВ, но не рассматривались пациенты, подвергнутые ЧКВ после тромболитической терапии. Относительно небольшое количество пациентов и относительно короткий период наблюдения, вероятно, также могут ограничить некоторые из представленных выводов.

Заключение

У пациентов с ИМ $\uparrow$ ST и массивным тромбозом (ТТГ ≥ 3) ИОКА задержка в имплантации стента в острой фазе демонстрирует определенное преимущество по частоте снижения риска развития феномена “slow/no-reflow” и может быть рассмотрена как альтернативный метод лечения против НСКА у определенной группы пациентов при условии восстановления стабильного коронарного кровотока до ТИМІ 3. Однако соответствующие результаты должны получить подтверждение в более крупных многоцентровых исследованиях.

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

Литература/References

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119–77. doi:10.1093/eurheartj/ehx637.
2. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, et al. Predictive factors and impact of no-reflow after PCI in patients with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(1):27–33. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225.
3. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-Year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55(21):2383–9. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.054.
4. Kotani J, Nanto S, Mintz G, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome. Circulation. 2002;106(13):1672–7. doi:10.1161/01.cir.0000030189.27175.4e.
5. Okamura A, Ito H, Iwakura K, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. J Am Coll Cardiol. 2005;45(2):212–5. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.062.
6. XiaoY, FuX, WangY, et al. Effects of different strategies on high thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary catheterization. Coron Artery Dis. 2019;30(8):555–63. doi:10.1097/MCA.0000000000000743.
7. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. J Am Coll Cardiol. 2008;51(9):899–905. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.047.
8. Wald DS, Bestwick JP. Preventive percutaneous coronary intervention and aspiration thrombectomy—updates in the management of ST-elevation myocardial infarction. J Thorac Dis. 2016;8(8):1908–12. doi:10.21037/jtd.2016.0773.
9. Eisenberg MJ, Jamal S. Glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the setting of acute ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):1–6. doi:10.1016/s0735-1097(03)00566-7.
10. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10034):2199–206. doi:10.1016/S0140-6736(16)30072-1.
11. Ke D, Zhong W, Fan L, et al. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. Coron Artery Dis. 2012;23(7):497–506. doi:10.1097/MCA.0b013e328358a5ad.

12. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(20):2088-98. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.530.
13. Ganyukov VI. Deferred stent implantation in infarct related coronary artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya (Russian Journal of Endovascular Surgery)*. 2017;4(1):18-25. (In Russ.) Ганюков В. И. Отсроченное стентирование инфарктзависимой коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017;4 (1):18-25. doi:10.24183/2409-4080-2017-4-1-18-25.
14. Azarov AV, Semitko SP, Glezer MG, et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):40-5. (In Russ.) Азаров А. В., Семитко С. П., Глезер М. Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-40-45.
15. Braunwald E, Sabatine MS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(4):762-70. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.001.
16. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88. doi:10.1161/01.cir.93.5.879.
17. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blushgrade. *Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation*. 1998;97(23):2302-6. doi:10.1161/01.cir.97.23.2302.
18. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4. doi:10.1161/01.cir.103.21.2550.
19. Vlaar PJ, Svilaas T, vanderHorst IC, et al. Cardiac death and re-infarction after 1 year in the thrombus aspiration during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9628):1915-20. doi:10.1016/S0140-6736(08)60833-8.
20. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, et al. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(7):512-7. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.009.
21. Isaaz K, Gerbay A. Deferred stenting in acute ST elevation myocardial infarction. *Lancet*. 2016;388(10052):1371. doi:10.1016/S0140-6736(16)31739-1.
22. Isaaz K, Robin C, Cerisier A, et al. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coron Artery Dis*. 2006;17(3):261-9. doi:10.1097/00019501-200605000-00010.
23. Carol A, Bernet M, Curós A, et al. Thrombus age, clinical presentation, and reperfusion grade in myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23(3):126-30. doi:10.1016/j.carpath.2014.01.007.
24. Vranckx P, Campo G, Anselmi M, et al. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2012;8(1):71-8. doi:10.4244/EIJV8I1A12.

Удлинения (долихоартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования

Головин Д. А., Ростовцева Т. М., Кудрявцев Ю. С., Бердалин А. Б., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.

Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства. Москва, Россия

Среди причин ишемического поражения головного мозга, в т.ч. инсульта, рассматриваются нарушения прямолинейности хода внутренних сонных артерий (ВСА). В статье приведены сведения о современных взглядах на генез нарушений геометрии ВСА, их патогенетическую и гемодинамическую значимость, возможную роль в развитии церебральных поражений.

Цель. Изучение взаимосвязи между непрямолинейностью хода ВСА и показателями, отражающими перфузию вещества головного мозга, полученными при мультиспиральной компьютерной томографии в перфузионном режиме ангиографии.

Материал и методы. 17 пациентам, перенесшим ишемический инсульт, у которых были выявлены удлинения ВСА на контралатеральной инфаркту стороне: 7 женщин 60-87 лет (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]: 73 [64; 75]) и 10 мужчин 54-80 лет (62 [60; 73]) и 10 пациентов контрольной группы: 5 женщин 50-71 лет (59 [50; 68]) и 5 мужчин 55-81 лет (58 [57; 62]), с прямолинейным ходом противоположной инфаркту ВСА провели мультиспиральную компьютерную томографию в перфузионном режиме ангиографии и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Результаты. Установлено статистически достоверное снижение показателей перфузии, в рамках нормальных величин, в бассейнах кровоснабжения удлинённых ВСА. Зафиксирована взаимосвязь

между степенью удлинения ВСА и возрастом пациентов, при отсутствии таковой для поражения белого вещества головного мозга. Констатирована необходимость продолжения исследования для уточнения характера выраженности и причин зарегистрированных феноменов.

Ключевые слова: патологические деформации, удлинения сонных артерий, гемодинамическая значимость, перфузия мозга мозговой кровотоков, болезнь малых сосудов, ишемический инсульт.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019.

Поступила 12/01-2021

Рецензия получена 19/02-2021

Принята к публикации 11/03-2021



Для цитирования: Головин Д. А., Ростовцева Т. М., Кудрявцев Ю. С., Бердалин А. Б., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г. Удлинения (долихоартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2778. doi:10.15829/1728-8800-2021-2778

Carotid artery elongation (dolichoarteriopathy) and cerebral perfusion: results of a pilot study

Golovin D. A., Rostovtseva T. M., Kudryavtsev Yu. S., Berdalin A. B., Lelyuk S. E., Lelyuk V. G.

Research Center for Radiology and Clinical Physiology, Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency. Moscow, Russia

Among the causes of brain ischemia, including stroke, the impaired straightness of internal carotid arteries (ICAs) are considered. The article discusses modern views on the causes of ICA geometry disorders, their pathogenetic and hemodynamic significance, and a possible contribution to cerebral lesions.

Aim. To study the relationship between the anomalies of ICA configuration and the brain perfusion parameters using cerebral multislice computed tomographic angiography.

Material and methods. Seventeen patients after ischemic stroke who had ICA elongation on the contralateral side of infarction: 7 women aged 60-87 years (median [1st quartile; 3rd quartile]: 73 [64; 75]) and

10 men aged 54-80 years (62 [60; 73]). There were also 10 patients of the control group with normal ICA configuration on the contralateral side of infarction: 5 women aged 50-71 years (59 [50; 68]) and 5 men aged 55-81 years (58 [57; 62]). Brain multislice computed tomographic angiography and magnetic resonance imaging were performed.

Results. A significant perfusion decrease within normal values in the blood systems of the elongated ICAs was established. The relationship between the degree of ICA elongation and the age of patients, in the absence of such for brain white matter lesions, was recorded. There is the need to continue the study to clarify the nature of the severity and causes of the revealed phenomena.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: denis-golovin@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 830-69-78

[Головин Д. А.* — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии, ORCID: 0000-0002-8645-9765, Ростовцева Т. М. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-6541-179X, Кудрявцев Ю. С. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-0038-6815, Бердалин А. Б. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии, ORCID: 0000-0001-5387-4367, Лелюк С. Э. — д.м.н., профессор, профессор кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-8428-8037, Лелюк В. Г. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ ФЦМН ФМБА России, ORCID: 0000-0002-9690-8325].

Keywords: pathological deformities, carotid artery elongation, hemodynamic significance, cerebral perfusion, cerebral circulation, small vessel disease, ischemic stroke.

Received: 12/01-2021

Revision Received: 19/02-2021

Accepted: 11/03-2021

Relationships and Activities. The work was carried out within State Assignment № 056-00171-19-01. Theme registration number AAAA-A19-119042590018-0 dated March 29, 2019.

Golovin D.A.* ORCID: 0000-0002-8645-9765, Rostovtseva T.M. ORCID: 0000-0001-6541-179X, Kudryavtsev Yu. S. ORCID: 0000-0003-0038-6815, Berdalin A.B. ORCID: 0000-0001-5387-4367, Lelyuk S.E. ORCID: 0000-0001-8428-8037, Lelyuk V.G. ORCID: 0000-0002-9690-8325.

For citation: Golovin D.A., Rostovtseva T.M., Kudryavtsev Yu. S., Berdalin A.B., Lelyuk S.E., Lelyuk V.G. Carotid artery elongation (dolichoarteriopathy) and cerebral perfusion: results of a pilot study. Delayed endovascular surgery in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction due to massive culprit arterial thrombosis in the prevention of slow/no-reflow phenomenon. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2778. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2778

*Corresponding author: denis-golovin@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИИ — индекс извитости, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОСА — общая сонная артерия, ПМА — передняя мозговая артерия, СА — сонная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, УСА — удлинение сонных артерий, СBF — cerebral blood flow (удельный мозговой кровоток), CBV — cerebral blood volume (объемная скорость мозгового кровотока), Tmax — время достижения максимальной концентрации контрастного агента.

Введение

Интерес к изучению влияния пространственной конфигурации сонных артерий (СА) на мозговой кровоток имеет более чем вековую историю. Изначально внимание было проявлено оториноларингологами, отметившими связь между наличием пульсирующих образований в области шеи и гортаноглотки и ятрогенными летальными осложнениями, вызванными травмой СА во время вскрытия абсцессов окологлоточного пространства. Одна из первых опубликованных работ датирована 1901г, в ней Edington GH [1] описывал извитости обеих внутренних СА (ВСА).

Распространенность удлинений СА (УСА) в популяции варьирует и находится в пределах 10-45% [2, 3]. Столь значительный разброс, по-видимому, зависит от применяемых исследователями метода (-ов), особенностей обследуемого контингента и интерпретационных подходов.

Морфологическим субстратом УСА является увеличение протяженности артерии, однако терминология, используемая различными авторами, различается. Так, наиболее общим является термин dolichoarteriopathy (долихоартериопатия). В это понятие, согласно наиболее часто используемой классификации Weibel J и Fields WS [4], включены три основных подтипа удлинения артерий: tortuosity (извитость), coiling (петлеобразование) и kinking (перегиб, изгиб).

Извитость отличается от остальных тем, что изменения геометрии отмечаются на всем протяжении экстракраниальной порции ВСА, при этом в разных плоскостях могут быть выделены участки, похожие на буквы латинского алфавита. Угол между приводящим и отводящим отрезком в этих участках не превышает 90°. Некоторые авторы считают необходимым выделять дополнительные разновидности — elongation (удлинение), redundancy (избыточность) и undulation (волнообразный ход).

Вторая группа, петлеобразных изменений (coiling или looping), а также считающаяся ее разновидностью третья — изгибы (kinking), характеризуются изменением геометрии на ограниченных участках [5], хотя эта особенность является условной.

Изгибы, перегибы (kinking или буквально, “сгибание”) характеризуются наличием острого угла вблизи устья ВСА. В зависимости от остроты угла между приводящим и отводящим коленами изгибов Metz H, et al. [6] выделяли три типа перегибов, с углами величиной 90°-60°, 60°-30° и ≥30°.

В русскоязычных публикациях означенная терминология используется редко. Наиболее часто применяются термины “патологическая деформация” и “патологическая извитость артерий”, имеющие однозначно негативную коннотацию [7].

Причины, обуславливающие развитие УСА, позволяют в части случаев судить об их врожденном характере, в других — о приобретенном. Первые могут быть связаны как с особенностями закладки и формирования ВСА в онтогенезе, так и входить в синдромокомплекс некоторых генетических заболеваний. Известно, что устье, средняя треть и дистальный отдел ВСА относятся к разным сосудистым бассейнам в фетальном периоде (вентральная аорта, аортальные дуги и дорзальная аорта, соответственно), а особенности кровотока определяют окончательный вариант развития и геометрию экстракраниальных порций ВСА [8]. Имеются указания на асинхронность формирования сосудов и скелетно-мышечной системы, что отражается на длине артерии [3]. К врожденным необходимо отнести и генетически-детерминированные изменения различных слоев артериальной стенки, которые встречаются у лиц с синдромами Марфана, Элерса-Данлоса, Лойса-Дитца и т.п. [9, 10]. Описано наследственное аутосомально-рецессивное заболевание, сопровождающееся извито-

стями артерий, локализованы участки хромосом, гомозиготность по которым, помимо прочего, приводит к увеличению длины ВСА [11].

Имеются работы, основанные на наблюдении за относительно многочисленными когортами, описывающие прямую взаимосвязь выраженности, а в ряде исследований и частоты изменения хода брахиоцефальных артерий с возрастом, наличием атеросклеротического поражения, артериальной гипертензии (АГ). Существует точка зрения, согласно которой механизм, реализующий подобные изменения, связан с ремоделированием, в т.ч. вследствие утраты эластичности (повышения жесткости) структур артериальной стенки [12–14].

Примечательно, что вклад факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в генез УСА различными авторами оценивается неодинаково, а результаты и выводы нередко противоречат друг другу. Подтверждение или опровержение существования подобной причинной связи зависит от дизайна исследования и состава включенных в него лиц. Тем не менее, большинством исследователей значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — АГ, сахарного диабета, атеросклероза и т.п., признается доказанным, а ведущим механизмом признается ремоделирование с утратой эластичности и деградацией мышечного слоя [13, 15]. Han HC [16] приводит результаты компьютерного моделирования воздействия продольных и поперечных сил на артериальную стенку при колебаниях уровня внутрипросветного давления, объясняющих возникновение и закрепление структурных изменений.

Помимо указанных потенциальных факторов развития УСА, являющихся результатом абсолютного увеличения длины артерий, стоит иметь в виду другие, обуславливающие относительное их удлинение из-за сокращения расстояния между бифуркацией общей СА (ОСА) и входом в череп, которое может иметь место при уменьшении высоты тел позвонков и межпозвонковых дисков, как вследствие дегенерации, так и при изменениях положения сердца, дуги аорты и брахиоцефальных артерий [12–14].

В вопросах распространенности УСА единого мнения не существует. Beigelman R, et al. [3] опубликовали результаты исследования, в процессе которого были обследованы дети (возраст 6 ± 3 года) и взрослые (57 ± 8 лет), при этом частота УСА в обеих подгруппах различалась незначительно — петли в 3 и 4%, изгибы — в 27 и 22% случаев, соответственно.

Подобная точка зрения в той или иной мере поддерживается другими авторами. Например, Schenk P, et al. [2] пришли к заключению, что петлеобразование (coiling) является врожденным (первичным), а извитость и изгибы, скорее приобретенными, сопутствующими атеросклерозу, фиброзно-мышечной дисплазии.

Одними из первых исследований, посвященных связи неровности хода ВСА с клиникой острой фокальной церебральной ишемии, стали работы Riser M, et al. (1951г) и Quattlebaum JK, et al. (1959г) [17, 18]. В обеих публикациях приводится описание симптомокомплекса, расцениваемого как преходящая острая ишемия головного мозга в немногочисленных группах с рентгенологически верифицированным нарушением прямолинейности хода СА в гомолатеральном каротидном бассейне, а также проведенных при этом оперативных вмешательств. В 1973г Quattlebaum JK, et al. [19] опубликовали результаты хирургического лечения 149 пациентов с длительным периодом наблюдения.

К настоящему времени оформились две точки зрения на патогенез нарушений мозгового кровотока вследствие измененной геометрии СА: влияние на локальную гемодинамику и, в меньшей степени, — эмболенность вследствие структурных изменений стенки. Третьей точкой зрения является частичное или полное отрицание как первой, так и второй.

Доказательства гемодинамической гипотезы основываются на законах гидродинамики, описывающих поведение жидкости в изгибах труб. Упрощенные модели не учитывают множество факторов, в т.ч. отличие неньютоновских жидкостей от крови, эластичность сосудистой стенки и непостоянство сечения по ходу артерии. Тем не менее, на основании подобного моделирования удается показать снижение давления жидкости дистальнее деформации с увеличением остроты угла. Wang L, et al. [20] опубликовали результаты эксперимента *in vivo*, в котором пациентам ($n=12$) вводили внутриартериальный манометр и измеряли давление в различных сегментах непрямолинейного участка артерии. При этом было показано снижение уровня внутрипросветного давления, оказавшееся наиболее значимым в дистальном отделе в случае изгиба до 20° – 30° ; т.е. фактически перегиба артерии. Установлено, что в непрямолинейных участках артерий имеет место в той или иной степени повышение скорости кровотока, что является закономерным следствием изменения градиента давления по ходу артерии. Соответственно, суждения о фоновом снижении объемного кровотока в покое на основании изменений линейных скоростей потока на ограниченном участке артерии без учета анатомических и функциональных особенностей (включая индивидуальные) системы церебрального кровотока можно признать безосновательными.

Учитывая изложенное выше, гипотетически наиболее неблагоприятными для кровоснабжения головного мозга можно считать эпизоды снижения уровня артериального давления, при которых, особенно в случае наличия выраженных стенозов и недостаточности коллатеральной компенсации, воз-

можно снижение церебрального кровотока вплоть до критического [14, 21, 22].

Опубликованы многочисленные данные, содержащие результаты инструментальных исследований при УСА. Собственно, визуализация изменений геометрической конфигурации является рутинной процедурой и может быть осуществлена с использованием методов лучевой диагностики, наиболее простым и безопасным из которых является ультразвуковое дуплексное сканирование [23], а также любого рентгенологического метода — цифровой субтракционной ангиографии, рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16, 24]. Предложен ряд рассчитываемых и измеряемых показателей, отражающих соотношение измеряемой длины измененной ВСА к расстоянию от бифуркации ОСА до входа в череп, — так называемые индексы извитости [25].

В отличие от этого, тестирование наличия и выраженности гемодинамических изменений, как по месту непрямолинейного участка СА, так и в дистальном отделе кровоснабжаемого ею бассейна, является во многом спорным. Многие исследователи в качестве критерия гемодинамической значимости предлагают использовать степень прироста систолической скорости, оцененной, как правило, ультразвуковым методом с применением технологий, в основе которых лежат расчеты по доплеровскому уравнению. Пороговыми значениями систолической скорости, после которых изгиб артерии может быть признан “значимым” по своему влиянию, являются, по мнению разных авторов, значения пиковой систолической скорости, равные 150 см/с [20, 22]; 170 см/с [7]; 180 см/с [8], 250 см/с [26]. Совершенно очевидно, что такой разброс пороговых скоростей кровотока ставит под сомнение возможность его использования, учитывая жесткие методические требования к проведению углозависимых доплеровских изменений в непрямолинейных участках сосудов [27].

Закономерности, описывающие поведение жидкости при движении по трубам с изгибами с формированием в непрямолинейных участках встречно-направленных вихревых поперечных потоков вне зависимости от скорости осевого, подвергают сомнению обоснованность приведенных выше критериев гемодинамической “значимости” [28]. Кроме того, при дуплексном сканировании в метку на глубине контрольного объема, даже при корректных значениях доплеровского угла, попадают доплеровские сдвиги частот в т.ч. и от поперечных разнонаправленных потоков, движущихся с разными скоростями импульсно в фазу систолы и диастолы, а также движений самой артерии по оси потока. Это неизбежно будет отражаться в доплеровском спектре как признаки, характерные для турбулен-

ции, в связи с чем не может служить надежным критерием гемодинамической значимости УСА.

Таким образом, к настоящему времени накоплен определенный объем знаний об УСА. Установлено, что они могут быть врожденными и приобретенными. Определен круг факторов риска, которые могут рассматриваться как потенциально значимые в генезе непрямолинейности СА. Процессы, приводящие к формированию УСА, заключаются в увеличении длины артерий, а также не исключается изменение топографических соотношений в области средостения и шеи, в т.ч. за счет уменьшения высоты соответствующего отдела позвоночника и расположением дуги аорты. УСА является распространенным состоянием как в детском, так и в зрелом возрасте. Описательная классификация по форме измененного участка является единственной из числа длительно используемых. Основным вопросом остается значимость УСА для церебрального кровотока. Теоретически она может напрямую влиять на гемодинамику, либо обуславливать эмболию в дистальное русло, при этом выраженные стенозы и окклюзии, перепады артериального давления способны усугублять гемодинамические расстройства. Прямая связь между наличием УСА и церебральными инсультами не установлена, в то же время описание отдельных случаев и серий не исключает полностью такую возможность.

Настоящее исследование является пилотным и направлено на изучение возможной взаимосвязи УСА на перфузию ткани мозга в кровоснабжаемой данной артерией бассейне.

Наиболее ценные сведения о дефиците кровотока в веществе головного мозга при разных условиях, в т.ч. при УСА можно корректно определить только с помощью методов изучения церебральной перфузии. Многочисленных серий подобных исследований не описано.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между непрямолинейностью хода ВСА и показателями, отражающими перфузию вещества головного мозга, полученными при мультиспиральной компьютерной томографии в перфузионном режиме ангиографии.

Материал и методы

В период с сентября по ноябрь 2020г в научно-исследовательском центре радиологии и клинической физиологии ФГБУ “Федерального центра мозга и нейротехнологий” ФМБА России для оценки наличия и выраженности нарушений мозговой перфузии обследовано 27 человек, перенесших полушарный ишемический инсульт (без учета патогенетического варианта) и находящихся в восстановительном периоде (3 балла по шкале реабилитационной маршрутизации). У 17 из них были выявлены нарушения прямолинейности ВСА на контралатеральной инфаркту стороне — 7 женщин (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]: 73 [64; 75], от 60 до 87 лет) и 10 мужчин (62 [60; 73], от 54 до 80 лет). Контрольную группу

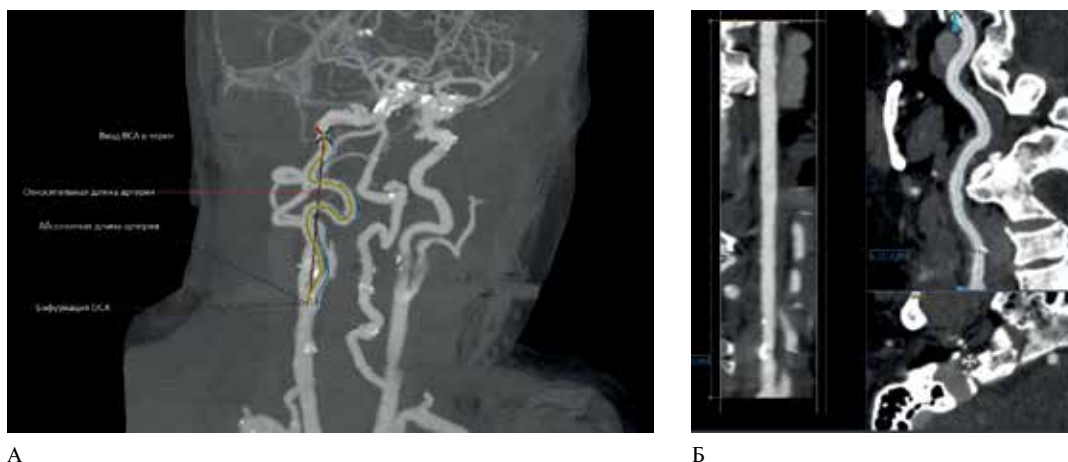


Рис. 1 Измерение длины ВСА и расстояния от бифуркации ОСА до входа ВСА в череп. А — Полуавтоматическое измерение длины ВСА и расстояния от бифуркации ОСА до входа ее в череп; Б — Реконструкция ВСА в плоскости и определение длины.

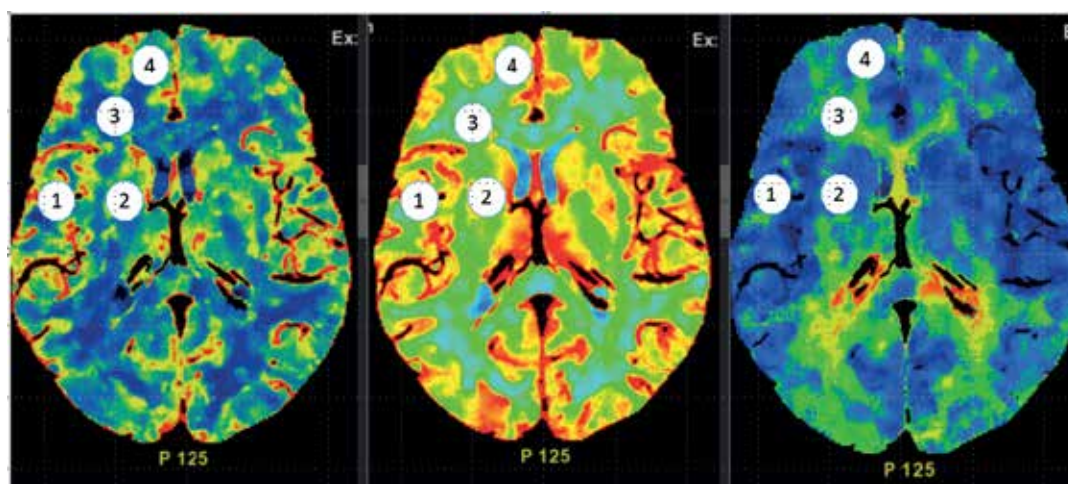


Рис. 2 Зонирование бассейна ВСА для оценки показателей перфузии.

составили 5 женщин (59 [50; 68], от 50 до 71 лет) и 5 мужчин (58 [57; 62], от 55 до 81 лет), с прямолинейным ходом ВСА на контралатеральной очагу инсульта стороне.

Мультиспиральная КТ головного мозга с КТ-ангиографией интракраниальных артерий и КТ-перфузией выполнялась на 128-срезовом компьютерном томографе Optima (GE, США). С целью контрастного усиления использовался Ультравист (370 мг йода/мл, Bayer AG Германия) в дозе 1 мг/кг веса. При КТ-ангиографии оценивали геометрию ВСА, при этом в группу включали только лиц с петлевыми изгибами или перегибами, согласно классификации Weibel J и Fields WS [4]. По результатам КТ-ангиографии с помощью программы полуавтоматического анализа пакета GE AWS 3.2 (GE, США) рассчитывали абсолютную длину ВСА, с учетом ее пространственной конфигурации, расстояние от бифуркации ОСА до входа ВСА в череп (рисунок 1 А и Б), рассчитывали индекс извитости (ИИ) по формуле, согласно методике, приведенной Wang HF, et al. [25]:

$$\text{ИИ} = (\text{Абсолютная длина ВСА, мм}) / (\text{Расстояние до входа в череп, мм} - 1) \times 100.$$

Определение показателей перфузии вещества головного мозга на ипсилатеральной УСА стороне проводили на уровне боковых желудочков, головки хвостатого ядра и скорлупы в бассейне кровоснабжения средней мозго-

вой артерии (СМА) (рисунок 2): подкорковых отделах (зона 1), бассейне лентиклостриарных артерий (зона 2), зоне смежного кровообращения (зона 3) и бассейне передней мозговой артерии (зона 4).

Оценивали показатели удельного мозгового кровотока CBF (cerebral blood flow, мл/100 г вещества/мин); объемной скорости мозгового кровотока CBV (cerebral blood volume, мл/мин) и время достижения максимальной концентрации контрастного агента (Tmax). Площадь маркера, при котором определяли, равнялась 1 см².

МРТ головного мозга выполнялась на томографе Discovery 370 MR (с индукцией магнитного поля 3Тл, GE, США), протокол сканирования включал трехмерные T1-взвешенные изображения, двухмерные T2-взвешенные изображения, трёхмерные T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от свободной жидкости, трехмерные изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости.

По результатам МРТ исключали участки наличия фокальных изменений, которые могли бы соответствовать инфарктам в бассейне изучаемой ВСА. Очаги гиперинтенсивности, регистрируемые на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от свободной жидкости в глубоком и в перивентрикулярном белом веществе больших полушарий, оценивались с использованием качественной шкалы Fazekas [29].

Таблица 1

Значения показателей перфузии мозга в различных зонах (1-4)
в зависимости от наличия или отсутствия УСА

Зона определения перфузии	Показатель		Группы	
			Есть УСА	Нет УСА
Бассейн СМА (зона 1)	CBF, мл/100 г/мин	Медиана	29,40	32,18
		1-й квартиль	28,37	23,22
		3-й квартиль	30,67	36,22
	CBV, мл/100 г	Медиана	2,31	2,16
		1-й квартиль	2,10	1,77
		3-й квартиль	2,78	2,63
	Tmax, с	Медиана	2,170	2,182
		1-й квартиль	1,970	1,710
		3-й квартиль	2,610	2,480
Бассейн лентикулостриарных артерий (зона 2)	CBF, мл/100 г/мин	Медиана	24,27	30,97
		1-й квартиль	18,64	27,15
		3-й квартиль	29,54	45,25
	CBV, мл/100 г	Медиана	1,76	2,07
		1-й квартиль	1,67	1,74
		3-й квартиль	1,96	2,72
	Tmax, с	Медиана	2,74	2,26
		1-й квартиль	2,36	1,56
		3-й квартиль	2,94	2,52
Зона смежного кровообращения (зона 3)	CBF, мл/100 г/мин	Медиана	15,98	14,31
		1-й квартиль	13,91	12,44
		3-й квартиль	19,97	16,78
	CBV, мл/100 г	Медиана	1,38	1,33
		1-й квартиль	1,07	1,20
		3-й квартиль	1,64	1,69
	Tmax, с	Медиана	3,60	3,43
		1-й квартиль	3,02	2,60
		3-й квартиль	3,92	4,39
Бассейн ПМА (зона 4)	CBF, мл/100 г/мин	Медиана	25,93	32,49
		1-й квартиль	23,30	26,28
		3-й квартиль	27,82	39,92
	CBV, мл/100 г	Медиана	1,70	2,29
		1-й квартиль	1,57	1,88
		3-й квартиль	2,06	2,70
	Tmax4, с	Медиана	2,54	2,36
		1-й квартиль	2,37	1,96
		3-й квартиль	2,62	2,68

Статистический анализ проводили при помощи пакета SPSS Statistics 23.0. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$, простые сравнения между обеими подгруппами проводили при помощи точного критерия Фишера, t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни в зависимости от природы зависимой переменной; основной анализ осуществляли с использованием общей линейной модели для связанных совокупностей, в которой факторами были зоны кровоснабжения и группа сравнения.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования были получены данные, количественно отражающие состояние перфузии мозга у обследованных пациентов,

ранжированных по критерию наличия или отсутствия УСА (таблица 1).

Статистически значимые более низкие значения показателей CBF ($p=0,023$) и высокие Tmax ($p=0,016$) были получены в зоне 2 у лиц с УСА (рисунки 3 А и Б).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что зона измерения 2 проецируется в подкорковые ганглии и глубокое белое вещество мозга, кровоснабжаемые лентикулостриарными артериями. Для этих участков описаны характерные очаговые структурные изменения, которые объединены понятием, имеющим множество синонимов, в русскоязычной литературе обобщенных как “болезнь

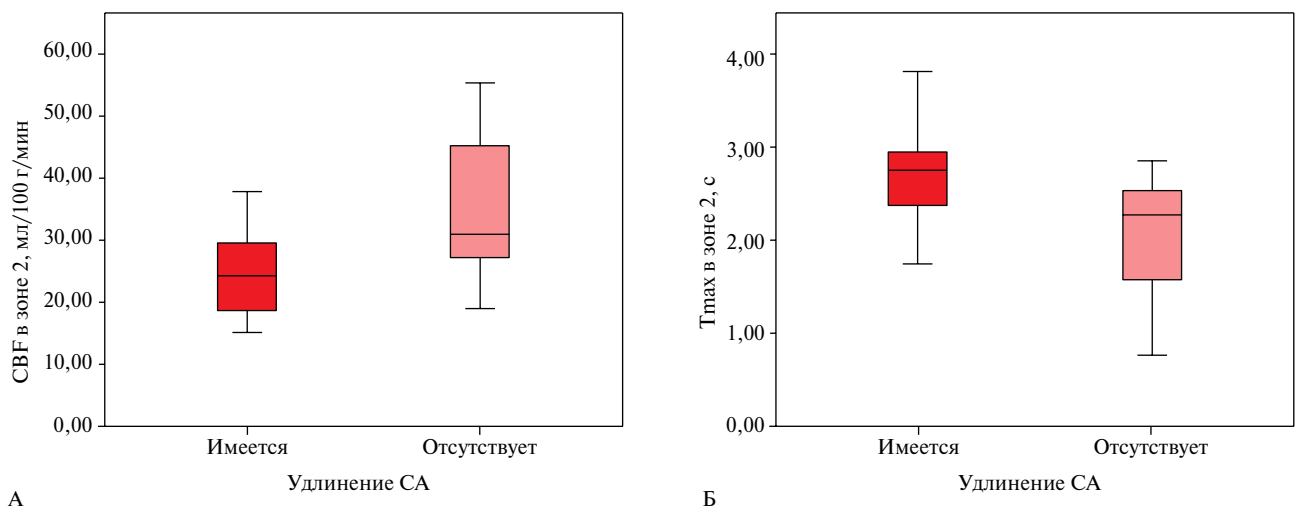


Рис. 3 Результаты сравнения CBF (А) и Tmax (Б) при наличии и отсутствии УСА в зоне кровоснабжения лентикулостриарных артерий.

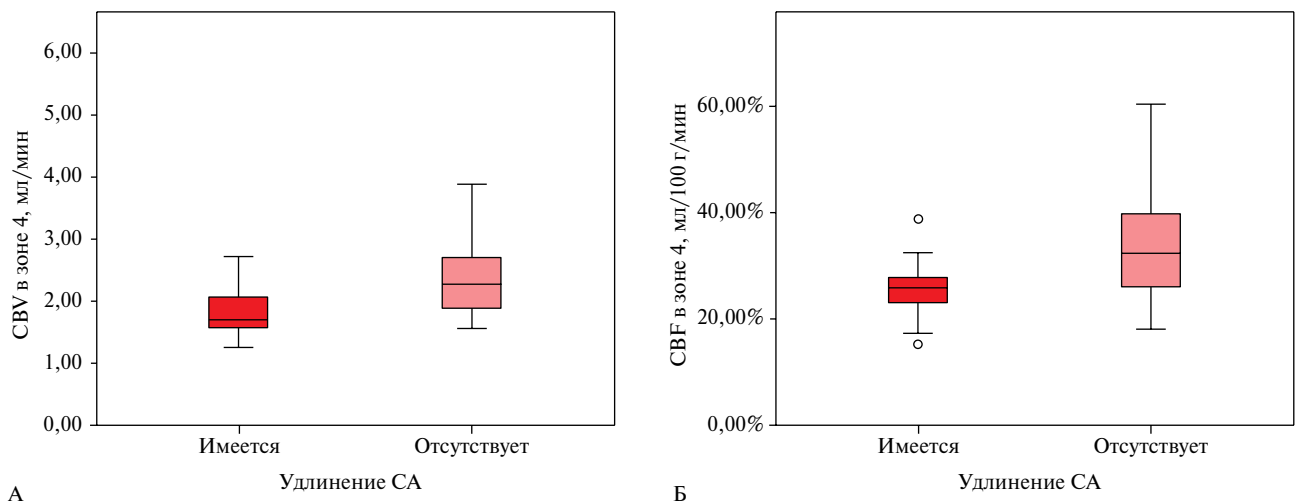


Рис. 4 А — CBFV и Б — CBF в бассейне ПМА в зависимости от наличия УСА.

малых сосудов”, в англоязычной — “White matter disease” или “Small vessel disease” и т.п. Причины их развития до сих пор не установлены, имеется значительное количество работ, посвященных данной проблеме. Например, Yin L, et al. [30], обследовав 147 пациентов с УСА и без таковых, установили, что у лиц с УСА изменения белого вещества были выражены в большей степени. Авторы предположили возможное влияние геометрии СА на гемодинамику в лентикулостриарных артериях, отходящих от СМА перпендикулярно и имеющих незначительное количество анастомозов.

Данные, полученные у обследованных лиц, также демонстрируют снижение показателей перфузии в группе с УСА, однако малая выборка и использование единственного метода не позволяют делать уверенных заключений.

В области кровоснабжения передней мозговой артерии (ПМА) (зона 4) также были зафиксиро-

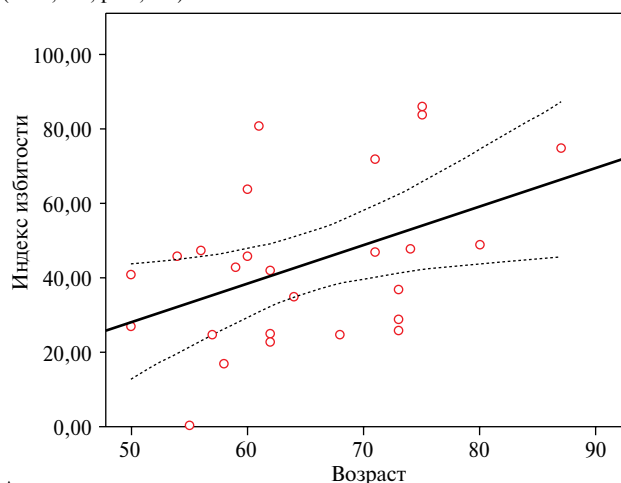
ваны более низкие значения CBF ($p=0,031$) и CBV ($p=0,027$) (рисунок 4 А, Б).

Представляется интересным отсутствие зависимости Tmax, отражающего время доставки контрастного агента, и ИИ, характеризующего длину этого пути в сравниваемых группах.

Зарегистрированное снижение показателей перфузии в зонах 2 и 4 не выходило за рамки нормативных значений, являясь, таким образом, относительным. При этом не оценивались наличие и функционирование коллатералей, размер и давность инфарктных очагов в противоположном полушарии. Таким образом, выявленные в рамках настоящего пилотного исследования особенности перфузии могут указывать лишь на тенденцию.

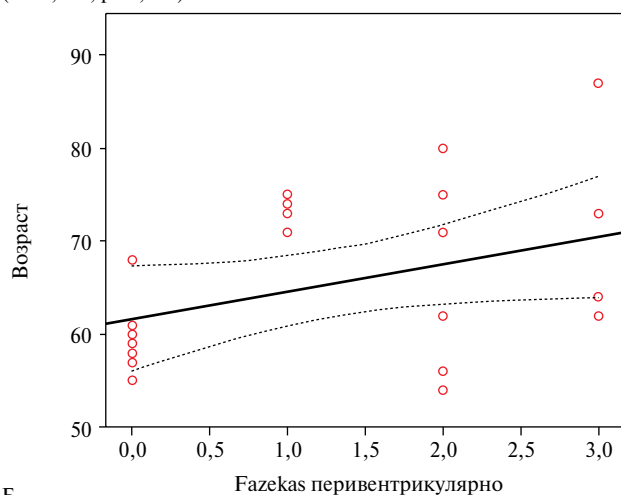
При осуществлении корреляционного анализа получены прямые зависимости между возрастом обследованных и ИИ, отражающим степень удлинения ВСА (рисунок 5 А), степенью выра-

(R=0,438; p=0,025)



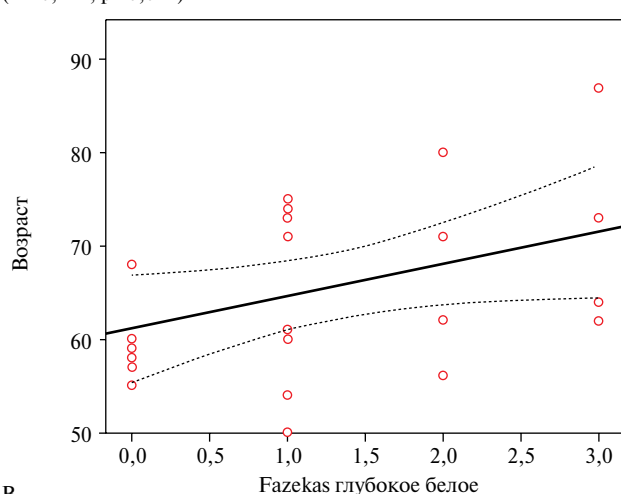
А

(R=0,399; p=0,048)



Б

(R=0,412; p=0,041)



В

Рис. 5 Корреляционная зависимость между ИИ и возрастом (А), степень выраженности изменений в перивентрикулярном белом веществе (по Fazekas) и возрастом (Б), степенью выраженности изменений в глубоком белом веществе (по Fazekas) и возрастом (В) у лиц с УСА.

женности изменений перивентрикулярного (рисунок 5 Б) и глубокого белого вещества (рисунок 5 В).

Взаимосвязь между величиной ИИ и возрастом (рисунок 5 А) подтверждает результаты, приведенные в работе Yu J, et al. [14], указавших на вклад дегенеративных изменений позвоночного столба в изменение геометрии ВСА. Помимо этого, определенную роль могли играть возможные элевация сердца и дуги аорты.

Также при корреляционном анализе при УСА продемонстрировано сочетание двух структурных феноменов: поражения белого вещества и УСА. Генез последних малоизучен, дискуссионен и, учитывая значительную распространенность в популяции, требует отдельного углубленного исследования.

Примечательно, что при введении поправки на возраст (поскольку оба параметра от него зависели) различия выраженности изменений белого вещества по шкале Fazekas у лиц с УСА и без таковых оказались статистически незначимы (как для глубокого, так и для перивентрикулярного белого вещества). Таким образом, полученные различия (по шкале Fazekas) между лицами с УСА и без таковых были обусловлены тем, что первые были старше вторых.

В заключение необходимо отметить, что выбранная для данного пилотного исследования модель имела ряд серьезных ограничений. Последние определялись наличием постинфарктных изменений в контралатеральном полушарии, возможным вовлечением (компенсаторного характера) коллатеральных систем с различными, в зависимости от особенностей строения, вариантами перераспределения кровотока, а также исключением вовлечения артерий исследованного бассейна в ауторегуляторные реакции. Другими словами, с одной стороны, термин “нормальное” или интактное полушарие при контралатеральных постинсультных изменениях не всегда корректен, с другой, сосудистая система этого, так называемого “здорового”, полушария может существенно отличаться по своим характеристикам от понятия “нормы”.

Зафиксированные изменения не выходят за рамки нормальных величин, являясь, таким образом, формальными. Тем не менее, выявленное относительное снижение CBV и CBF на стороне УСА требует дальнейших уточнений в более строгих по условиям модельных ситуациях.

Заключение

У лиц с удлинением ВСА выявлено относительное снижение показателей перфузии вещества мозга в бассейнах кровоснабжения ПМА и лентикюлостриарных артерий гомолатерального полушария, не выходящее за рамки нормативного диапазона.

Взаимосвязь между наличием удлинений ВСА и снижением перфузии в некоторых зонах бассейна ее кровоснабжения не ясна и требует дальнейших уточнений.

ИИ, отражающий выраженность изменений геометрии СА, не демонстрирует взаимосвязей с патологическими изменениями в белом веществе мозга, выявляемыми при высокопольной МРТ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00171-19-01. Регистрационный номер темы АААА-А19-119042590018-0 от 29 марта 2019.

Литература/References

- Edington GH. Tortuosity of both internal carotid arteries. *Br Med J*. 1901;2(2134):1526-7. doi:10.1136/bmj.2.2134.1526.
- Schenk P, Temmel A, Trattnig S, et al. Current aspects in diagnosis and therapy of carotid artery kinking. *HNO*. 1996;44:178-85.
- Beigelman R, Izaguirre AM, Robles M, et al. Are kinking and coiling of carotid artery congenital or acquired? *Angiology*. 2010;61(1):107-12. doi:10.1177/0003319709336417.
- Weibel J, Fields WS. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. II. Relationship of morphological variation to cerebrovascular insufficiency. *Neurology*. 1965;15:62-468. doi:10.1212/wnl.15.5.462.
- Foiadelli T, Ippolito R, Corbetta R, et al. Clinical variability in children with dolichoarteriopathies of the internal carotid artery. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(3):621-8. doi:10.1007/s00381-019-04395-7.
- Metz H, Murray-Leslie RM, Bannister RG, et al. Kinking of the internal carotid artery. *Lancet*. 1961;1(7174):424-6. doi:10.1016/s0140-6736(61)90004-6.
- Usachev DY, Lukshin VA, Sosnin AD, et al. Surgical management of patients with pathological deformation of carotid arteries. *J Probl of neurosurgery named after N. N. Burdenko*. 2014;5:3-15. (In Russ.) Усачев Д. Ю., Лукшин В. А., Соснин А. Д. и др. Хирургическое лечение больных с патологическими деформациями сонных артерий. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2014;5:3-15.
- La Barbera G, La Marca G, Martino A, et al. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? *Surg Radiol Anat*. 2006;28(6):573-80. doi:10.1007/s00276-006-0149-1.
- Welby JP. Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(10):1738-43. doi:10.3174/ajnr.A6218.
- Kondo M, Itoh S, Nagano K, et al. A 10-year-old boy with Marfan syndrome exhibiting cerebrovascular abnormalities. *Brain Dev*. 2001;23(4):251-4. doi:10.1016/s0387-7604(01)00203-0.
- Faiyaz-UI-Haque M, Zaidi SH, Al-Sanna N, et al. A novel missense and a recurrent mutation in SLC2A10 gene of patients affected with arterial tortuosity syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):466-71. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.026.
- Choudhry FA, Grantham JT, Rai AT, et al. Vascular geometry of the extracranial carotid arteries: an analysis of length, diameter, and tortuosity [published correction appears in *J Neurointerv Surg*. 2018 May;10(5):e9]. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(5):536-40. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011671.
- Del Corso L, Moruzzo D, Conte B, et al. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? *Angiology*. 1998;49(5):361-71. doi:10.1177/000331979804900505.
- Yu J, Qu L, Xu B, et al. Current understanding of dolichoarteriopathies of the internal carotid artery: a review. *Int J Med Sci*. 2017;14(8):772-84. doi:10.7150/ijms.19229.
- Pancera P, Ribul M, Presciuttini B, et al. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by Echocolor Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? *J Intern Med*. 2000;248(1):7-12. doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00611.x.
- Han HC. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. *J Vasc Res*. 2012;49(3):185-97. doi:10.1159/000335123.
- Riser M, Gerard J, Ribaut L. Dolichocarotide interne avec syndrome vertigineux. *Rev. Neurol*. 1951;85:145.
- Quattlebaum JK Jr, Upson ET, Neville RL. Stroke associated with elongation and kinking of the internal carotid artery: report of three cases treated by segmental resection of the carotid artery. *Ann Surg*. 1959;150(5):824-32. doi:10.1097/0000658-195911000-00005.
- Quattlebaum JK Jr, Wade JS, Whiddon CM. Stroke associated with elongation and kinking of the carotid artery: long-term follow-up. *Ann Surg*. 1973;177(5):572-9. doi:10.1097/0000658-197305000-00010.
- Wang L, Zhao F, Wang D, et al. Pressure Drop in Tortuosity/Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2428970. doi:10.1155/2016/2428970.
- Ballotta E, Thiene G, Baracchini C, et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: a prospective randomized clinical study. *J Vasc Surg*. 2005;42(5):838-46; discussion 846. doi:10.1016/j.jvs.2005.07.034.
- Sarkari NB, Holmes JM, Bickerstaff ER. Neurological manifestations associated with internal carotid loops and kinks in children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33(2):194-200. doi:10.1136/jnnp.33.2.194.
- Pellegrino L, Prencipe G, Vairo F. Dolicoarteriopatie (kinking, coiling, tortuosità) delle arterie carotidi: studio con esame eco color doppler [dolicho-arteriopathies (kinking, coiling, tortuosity) of the carotid arteries: study by color doppler ultrasonography]. *Minerva Cardioangiol*. 1998;46(3):69-76.
- Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(5):1324-32. doi:10.1161/01.STR.0000068367.08991.A2.
- Wang HF, Wang DM, Wang JJ, et al. Extracranial internal carotid artery tortuosity and body mass index.
- Illuminati G, Ricco JB, Calò FG, et al. Results in a consecutive series of 83 surgical corrections of symptomatic stenotic kinking of the internal carotid artery. *Surgery*. 2008;143(1):134-9. doi:10.1016/j.surg.2007.07.029.
- Lelyuk VG, Lelyuk SE. Methodological aspects of ultrasound diagnostics in angiology. M.: Real time, 2019. p. 52. (In Russ.). Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Методические аспекты ультразвуковых ангиологических исследований М.: Реал Тайм, 2019. 52 с. ISBN: 978-5-903025-76-3.
- Chandran KB. Flow dynamics in the human aorta. *J Biomech Eng*. 1993;115(4B):611-6. doi:10.1115/1.2895548.
- Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):001140. doi:10.1161/JAHA.114.001140. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2016 13;5(1):e002006.
- Yin L, Li Q, Zhang L, Qian W, Liu X. Correlation between cervical artery kinking and white matter lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;157:51-4. doi:10.1016/j.clineuro.2017.04.003.

Диагностическое значение стандартных и модифицированных эхокардиографических критериев некомпактного миокарда левого желудочка

Корецкий С. Н.¹, Мершина Е. А.², Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Миргородская О. В.³, Мешков А. Н.¹, Сеницын В. Е.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова”. Москва; ³ФГБУ “Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить диагностическое значение стандартных и модифицированных ультразвуковых критериев некомпактного миокарда (НМ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследование включено 37 пациентов. Всем пациентам проведены эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Пациенты включались в исследование при наличии любого из стандартных эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев НМ ЛЖ: Chin, Jenni, Stollberger. Проводилось изучение модифицированных ЭхоКГ-критериев НМ ЛЖ в 4-х и 3-камерных верхушечных проекциях в систолу и диастолу в области переднебоковой (ПБсисст и ПБдиаст) и заднебоковой (ЗБсисст и ЗБдиаст) стенок при отношении некомпактного слоя к компактному (Н/К) >2. Для оценки диагностического значения ЭхоКГ-критериев НМ рассчитывали специфичность (Сп) и чувствительность (Чв), отношение правдоподобия для положительных (ОП+) и отрицательных (ОП-) результатов теста, проводили анализ операционной характеристической кривой (ROC).

Результаты. В исследование включено 19 женщин (51,4%) и 18 мужчин (48,6%), в возрасте от 18 до 69 лет. Средний возраст пациентов 37,7±12,6 лет. Относительно МРТ-критерия Petersen для критерия Chin: Чв=55% и Сп=53% (ОП+ =1,2, ОП- =0,9); для критерия Jenni: Чв=55% и Сп=35% (ОП+ =0,9, ОП- =1,3); для критерия Stollberger: Чв=70% и Сп=18% (ОП+ =0,9, ОП- =1,7); для ЗБдиаст Сп=82% и Чв=50% (ОП+ =2,8, ОП- =0,6). Относительно МРТ-критерия Grothoff, при котором определялась масса НМ в процентах, для критерия Chin: Чв=69% и Сп=58% (ОП+ =1,7, ОП- =0,5); для критерия Jenni: Чв=85% и Сп=54% (ОП+ =1,9, ОП- =0,3); для критерия Stollberger: Чв=77% и Сп=25% (ОП+ =1,0, ОП- =0,9); для ЗБдиаст: Чв=62% и Сп=79% (ОП+ =3,0, ОП- =0,5); для ЗБсисст: Чв=84% и Сп=63% (ОП+ =2,2, ОП- =0,3); для ПБдиаст: Чв=69% и Сп=83% (ОП+ =4,1, ОП- =0,4); для ПБсисст: Чв=92% и Сп=71% (ОП+ =3,1, ОП- =0,1). Относительно МРТ-критерия Grothoff, при котором определялась индексированная масса НМ, для критерия Chin: Чв=59% и Сп=70% (ОП+ =2,0, ОП- =0,6); для критерия Jenni:

Чв=67% и Сп=60% (ОП+ =1,7, ОП- =0,6); для критерия Stollberger: Чв=78% и Сп=30% (ОП+ =1,1, ОП- =0,7); для ЗБдиаст: Чв=59% и Сп=60% (ОП+ =0,7, ОП- =1,3); для ЗБсисст: Чв=59% и Сп=60% (ОП+ =1,5, ОП- =0,7); для ПБдиаст: Чв=41% и Сп=80% (ОП+ =2,0, ОП- =0,7); для ПБсисст: Чв=67% и Сп=90% (ОП+ =6,7, ОП- =0,4). При ROC-анализе при Н/К =2,3 для критерия ПБсисст Чв составила 62% при Сп=92%, при Н/К =2,2 для критерия ЗБсисст в заднебоковой проекции в систолу Чв составила 62% при Сп=83%, при Н/К =2,1 в переднебоковой проекции в диастолу для критерия ПБдиаст Чв составила 54% при Сп=88%, при Н/К =2,1 для критерия ЗБдиаст в заднебоковой проекции в диастолу Чв составила 46% при Сп=96%.

Заключение. Стандартные ЭхоКГ-критерии характеризуются умеренной Чв и низкой Сп. Для улучшения диагностической точности НМ возможно сочетанное использование модифицированных ЭхоКГ-критериев. В качестве скрининга НМ для улучшения Сп исследования может быть полезным использование Н/К =2,2 для критерия ЗБсисст и Н/К =2,3 для критерия ЗБсисст.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, эхокардиографические критерии, контрастная эхокардиография, кардиомиопатия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/02-2021

Рецензия получена 11/03-2021

Принята к публикации 26/03-2021



Для цитирования: Корецкий С. Н., Мершина Е. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Миргородская О. В., Мешков А. Н., Сеницын В. Е., Драпкина О. М. Диагностическое значение стандартных и модифицированных эхокардиографических критериев некомпактного миокарда левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2823. doi:10.15829/1728-8800-2021-2823

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: snkoretskiy@mail.ru

Тел.: +7 (917) 556-50-28

[Корецкий С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Мершина Е. А. — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — м.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Миргородская О. В. — к.м.н., в.н.с. отдела общественного здоровья и демографии, ORCID: 0000-0002-4327-148X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Diagnostic value of standard and modified echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction

Koretsky S. N.¹, Merzhina E. A.², Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Mirgorodskaya O. V.³, Meshkov A. N.¹, Sinitsyn V. E.², Drapkina O. M.¹¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Medical Research and Education Center, Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow, Russia**Aim.** To assess the diagnostic value of standard and modified ultrasound criteria for left ventricular noncompaction (LVNC).**Material and methods.** The study included 37 patients. All patients underwent echocardiography and magnetic resonance imaging (MRI). Patients with any of the standard echocardiographic criteria for LVNC (Chin, Jenni, Stollberger) were included in the study. We studied modified echocardiographic criteria of LVNC in 4 and 3-chamber apical views in systole and diastole in the anterolateral (ALsist and ALdiast) and posterolateral (PLsist and PLdiast) walls with the non-compact to compact layer ratio (NC/C) >2. To assess the diagnostic value of the echocardiographic LVNC criteria, the specificity (SP) and sensitivity (SN), the likelihood ratio for positive (LR+) and negative (LR-) test results were calculated, and the operating characteristic curve (ROC) was analyzed.**Results.** The study included 19 women (51,4%) and 18 men (48,6%), aged 18 to 69 years. The mean age of the patients was 37,7±12,6 years. Relative to the Petersen's MRI-criterion for the Chin's criterion, SN was 55%, SP — 53% (LR+ =1,2, LR- =0,9); for the Jenni's criterion, SN — 55%, SP — 35% (LR+ =0,9, LR- =1,3); for the Stollberger's criterion, SN — 70%, SP — 18% (LR+ =0,9, LR- =1,7); for PLsist criterion, SP — 82%, SN — 50% (LR+ =2,8, LR- =0,6). Relative to the Grothoff's MRI-criterion, which determined the LVNC mass as a percentage, for the Chin's criterion, SN was 69%, SP — 58% (LR+ =1,7, LR- =0,5); for the Jenni's criterion, SN — 85%, SP — 54% (LR+ =1,9, LR- =0,3); for the Stollberger's criterion, SN — 77%, SP — 25% (LR+ =1,0, LR- =0,9); for PLdiast criterion SP — 79%, SN — 62% (LR+ =3,0, LR- =0,5); for PLsist criterion SP — 63%, SN — 84% (LR+ of 2,2, LR- =0,3); for ALdiast criterion, SP — 83%, SN — 69% (LR+ =4,1, LR- =0,4); for ALsist criterion, SP — 71%, SN — 92% (LR+ =3,1, LR- =0,1). Relative to the Grothoff's MRI-criterion, which determined the LVNC mass index, for the Chin's criterion, SN was 59%, SP — 70% (LR+ =2,0, LR- =0,6); for the Jenni's criterion, SN — 67%, SP — 60% (LR+ =1,7, LR- =0,6); for the Stollberger's criterion SN — 78%, SP — 30% (LR+ =1,1, LR- =0,7); for the PLdiast criterion, SN — 33%, SP — 60% (LR+ =0,7, LR- =1,3); for PLsist criterion, SN — 59%, SP — 60% (LR+ =1,5, LR- =0,7); for ALdiast criterion, SN — 41%, SP — 80% (LR+ =2,0, LR- =0,7); for ALsist criterion, SN — 67%,

SP — 90% (LR+ =6,7, LR- =0,4). Using ROC analysis with NC/C ratio of 2,3 for the ALsist criterion, SN was 62%, SP — 92%; with NC/C ratio of 2,2 for PLsist criteria in a posterolateral view in systole, SN — 62%, SP — 83%; with NC/C ratio of 2,1 for ALdiast criterion in an anterolateral view in diastole, SN — 54%, SP — 88%; with NC/C ratio of 2,1 for PLdiast criterion in a posterolateral view in diastole, SN — 46%, SP — 96%.

Conclusion. Standard echocardiographic criteria are characterized by moderate sensitivity and low specificity. To improve the diagnostic accuracy of LVNC, the combined use of modified echocardiographic criteria is possible. As a screening of LVNC, using NC/C of 2,2 for the PLsist and NC/C of 2,3 for the PLsist to improve the specificity of the study should be useful.**Keywords:** left ventricular noncompaction, echocardiography, magnetic resonance imaging, echocardiographic criteria, contrast echocardiography, cardiomyopathy.**Relationships and Activities:** none.

Koretsky S. N.* ORCID: 0000-0001-6009-5775, Merzhina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Mirgorodskaya O. V. ORCID: 0000-0002-4327-148X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: snkoretskiy@mail.ru

Received: 24/02-2021**Revision Received:** 11/03-2021**Accepted:** 26/03-2021**For citation:** Koretsky S. N., Merzhina E. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Mirgorodskaya O. V., Meshkov A. N., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M. Diagnostic value of standard and modified echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2823. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2823

ДИ — доверительный интервал, ЗБдиаст — модифицированный эхокардиографический критерий некомпактного миокарда левого желудочка, определяемый в заднебоковой стенке в конце диастолы, ЗБсисст — модифицированный эхокардиографический критерий некомпактного миокарда левого желудочка, определяемый в заднебоковой стенке в конце систолы, ЛЖ — левый желудочек, масса-НМ — МРТ-критерий Grothoff некомпактного миокарда ЛЖ, при котором определяется индексированная масса некомпактного миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, МЭК — модифицированный эхокардиографический критерий, Н/К — отношение некомпактного слоя миокарда ЛЖ к компактному, НМ — некомпактный миокард, ОП — отношение правдоподобия, ОП+ — ОП для отрицательных результатов теста, ОП+ — ОП для положительных результатов теста, ПБдиаст — модифицированный эхокардиографический критерий НМ ЛЖ, определяемый в переднебоковой стенке в конце диастолы, ПБсисст — модифицированный эхокардиографический критерий НМ ЛЖ, определяемый в переднебоковой стенке в конце систолы, ПНКМП — первичная некомпактная кардиомиопатия, процент-НМ — МРТ-критерий Grothoff НМ ЛЖ, при котором определяется масса НМ в процентах, СНМ — синдром НМ, Сп — специфичность, СЭК — стандартный эхокардиографический критерий, Чв — чувствительность, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографические, ROC — операционная характеристическая кривая.

Введение

Несмотря на большой научный интерес к проблемам диагностики некомпактного миокарда (НМ), эта патология остается одной из малоизученных [1]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, НМ относится к неклассифицируемой кардиомиопатии [2], основным отличительным признаком которой является наличие характерного двухслойного строения миокарда левого желудочка (ЛЖ), состоящего из губчатого неоднородного некомпактного слоя, расположенного эндокардиально, и компактного эпикардиального слоя [3].

Разнообразие эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев и отсутствие золотого неинвазивного диагностического стандарта часто приводит к гипо- или гипердиагностике НМ [4]. Кроме того, увеличение массы некомпактного слоя может наблюдаться на фоне гемодинамической перегрузки ЛЖ при различных клинических ситуациях: на фоне

дилатационной кардиомиопатии, при беременности, у атлетов [5, 6]. Некомпактность ЛЖ, определяемая при ЭхоКГ как отношение трабекулярного слоя к компактному >2 , которая встречается не только при первичной некомпактной кардиомиопатии (ПНКМП), но и на фоне другой кардиальной патологии, обозначается термином “синдром некомпактного миокарда” (СНМ) [7].

Противоречивые данные о самостоятельности термина ПНКМП и прогностическом значении СНМ, а также ограниченные возможности использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве скрининга требуют поиска доступного информативного способа неинвазивной диагностики НМ [8–11].

Цель исследования — изучить диагностическое значение стандартных ЭхоКГ-критериев (СЭК) и модифицированных ЭхоКГ-критериев (МЭК) НМ по сравнению с современными МРТ-критериями, а также разработка ультразвуковых критериев с высокой специфичностью для точной диагностики СНМ.

Материал и методы

В исследование включено 37 пациентов с НМ в период с 03.09.2013г по 28.08.2019г: 19 (51,4%) женщин и 18 (48,6%) мужчин в возрасте 18–69 лет. Средний возраст пациентов был $37,7 \pm 12,6$ лет. ЭхоКГ-исследование выполнено на базе отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получили и подписали информированное согласие.

Критерии включения были следующие: возраст >18 лет; наличие любого из трех СЭК НМ: Chin TK, et al. [3], Jenni R, et al. [7], Stöllberger C, et al. [12]; согласие пациента на диагностическое исследование и обработку данных. Критерии исключения: отказ от проведения ЭхоКГ и/или МРТ.

Наличие НМ подтверждали с помощью МРТ-исследования, которое было проведено всем пациентам. У 4 (10,8%) пациентов для улучшения визуализации границы компактного слоя миокарда ЛЖ проводили контрастную ЭхоКГ. Семейную форму НМ имели 30 (81,1%) пациентов. У всех пациентов проводили сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение роста (см) и веса (кг).

ЭхоКГ. Все ЭхоКГ-исследования проводили на аппарате Philips iE-33 (Bothell, США). Использовался ультразвуковой фазированный датчик X5-1. Пациент находился в горизонтальном положении на левом боку. Количественная оценка структурно-функциональных показателей сердца проводилась в М- и В-режимах, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [13]. Фракция выброса ЛЖ рассчитывалась в процентах методом сложения дисков по модифицированному правилу Симпсона. Проводилось измерение следующих ультразвуковых показателей структуры серд-



Рис. 1а Измерение в 3-камерной верхушечной проекции некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ в конце диастолы (ЗБдиаст). Компактный слой (желтая линия, левая), некомпактный слой (красная линия, правая).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

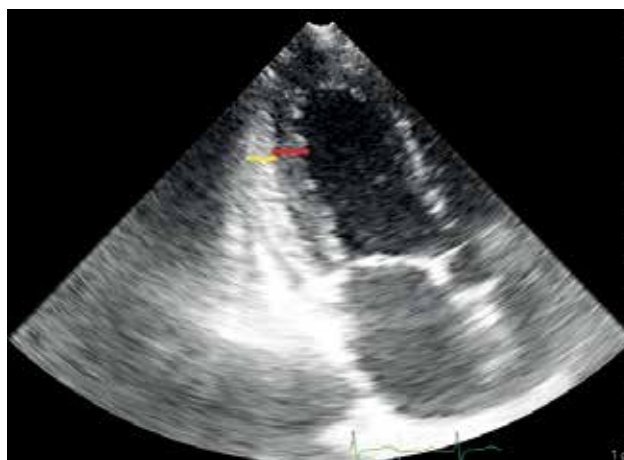


Рис. 1б Измерение в 3-камерной верхушечной проекции некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ в конце систолы (ЗБсист). Компактный слой (желтая линия, левая), некомпактный слой (красная линия, правая).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ца: конечно-диастолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ на уровне створок митрального клапана в диастолу, переднезадний размер правого желудочка, который измеряли в парастеральной проекции по длинной оси. Ультразвуковую диагностику НМ проводили по СЭК: Chin TK, et al. (1990) [3], Jenni R, et al. (2001) [7], Stöllberger C, et al. (2013) [12]. Согласно критериям Jenni, измеряли линейный размер некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ в конце систолы по короткой оси парастеральной проекции в месте максимальной толщины губчатого миокарда [7]. Диагноз НМ по критерию Jenni устанавливался при следующих признаках: наличие двухслойного миокарда при соотношении НМ к компактному (Н/К) >2 , наличие патологических трабекул с глубокими межтрабекулярными щелями, заполняемыми кровью из по-

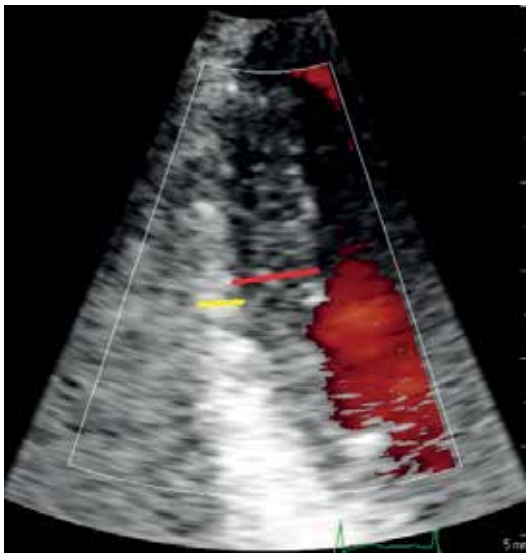


Рис. 2 Измерение в 3-камерной верхушечной проекции некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ (критерий ЗБдиаст) в “ZOOM” режиме. Компактный слой (желтая линия, левая), некомпактный слой (красная линия, правая).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

лости ЛЖ и визуализируемыми при цветном картировании, отсутствие другой врожденной аномалии.

Толщину миокарда ЛЖ согласно критерию Chin измеряли в конце диастолы в парастернальной проекции по короткой оси. Диагностически значимым для НМ считали соотношение компактного слоя к некомпактному $\leq 0,5$ [3].

Диагноз НМ по критерию Stollberger устанавливали при наличии двухслойного миокарда ЛЖ без количественной оценки выраженности некомпактного слоя, >3 патологических апикальных трабекулах ЛЖ, визуализации кровотока в межтрабекулярных щелях при цветном картировании [12].

Кроме того, диагностику НМ проводили по разработанному нами протоколу: измеряли толщину компактного и некомпактного слоев миокарда ЛЖ в 3- и 4-камерной верхушечных проекциях в систолу и диастолу. Измерение линейных размеров толщины слоев миокарда проводили в сегменте с наиболее выраженным некомпактным слоем миокарда на базальном, срединном или верхушечном уровнях в области переднебоковой и заднебоковой стенок в конце систолы и диастолы. Измерения НМ слоя в области верхушечного сегмента (апекс) ЛЖ, определяемого по 17-сегментной схеме Американского общества эхокардиографии, не проводили в связи с некорректностью оценки в этой локализации [13]. Таким образом, получили следующие МЭК НМ ЛЖ:

1. $H/K \geq 2$ в 3-камерной проекции в любом сегменте заднебоковой стенки ЛЖ в конце диастолы (ЗБдиаст) (рисунок 1а),

2. $H/K \geq 2$ в 3-камерной проекции в любом сегменте заднебоковой стенки ЛЖ в конце систолы (ЗБсист) (рисунок 1б),

3. $H/K \geq 2$ в 4-камерной проекции в любом сегменте переднебоковой стенки ЛЖ в конце систолы (ПБсист),

4. $H/K \geq 2$ в 4-камерной проекции в любом сегменте переднебоковой стенки ЛЖ в конце диастолы (ПБдиаст).



Рис. 3 Измерение в 4-камерной верхушечной проекции критерия НМ ЛЖ в конце систолы (ПБсист) в двухмерном режиме с контрастным усилением. Компактный слой (желтая линия, справа), некомпактный слой (красная линия, слева).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При необходимости для более точного определения границы слоев миокарда ЛЖ проводили измерение с локальным увеличением изображения (так называемый режим “ZOOM”) (рисунок 2).

При неудовлетворительном акустическом окне для улучшения визуализации границы некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ внутривенно, струйно, дробно вводили транспульмональный ультразвуковой контрастный препарат серы гексафторид (SonoVue, Bracco, Италия) в дозе 2,5 мл с последующим введением 0,9% раствора хлорида натрия в количестве 5 мл (рисунок 3).

Для сравнительного анализа ЭхоКГ-критериев и верификации диагноза применяли МРТ-критерии Grothoff M, et al. [14]:

- отношение в процентах массы НМ ЛЖ к общей массе ЛЖ $>25\%$ (процент-НМ),
- отношение индексированной массы НМ к площади поверхности тела $>15 \text{ г/м}^2$ (масса-НМ),
- отношение $H/K >3$ в одном из сегментов (1-3, 7-16),
- отношение $H/K >2$ в одном из сегментов (4-6).

При оценке НМ верхушечный сегмент ЛЖ (апекс), определяемый по 17-сегментарной схеме, в области верхушки не учитывался [13].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета MS Office Excel и SPSS Statistics 21.0 (США).

Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные величины выражались как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки ультразвуковых критериев НМ определяли их специфичность (Сп) и чувствительность (Чв). Для сравнительной оценки диагностической значимости ЭхоКГ-критериев НМ использовали коэффициент отношения правдоподобия (likelihood ratio). Отдельно рассчитывали отношение правдоподобия для положительных результатов теста (ОП+) и отношение правдоподобия для отрицательных результатов теста (ОП-). При сравнении двух независимых групп по одному признаку (непараметрическое распределение) были использованы методы непараметри-

Таблица 1

Сравнительная ЭхоКГ характеристика пациентов с ПНКМП и СНМ

Показатель	ПНКМП (n=21)	СНМ (n=16)	p
Пиковая скорость на аортальном клапане, см/с	110,4±19,2	120,6±22,8	нд
Переднезадний размер левого предсердия, мм	40,0±8,9	41,4±10,9	нд
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	39,2±20,1	46,3±32,5	нд
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	59,0±8,7	57,4±9,8	нд
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу на уровне папиллярных мышц, мм	9,1±1,6	9,7±2,6	нд
Толщина заднебоковой стенки в диастолу на уровне папиллярных мышц, мм	9,2±1,4	9,9±2,6	нд
Е, см/с	80,6±34,0	75,1±18,2	нд
А, см/с	48,4±14,6	42,6±19,4	нд
е'	6,4±2,4	6,4±2,6	нд
Е/е'	15,1±11,8	12,3±5,5	нд
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	157,1±64,7	168,4±94,9	нд
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	99,7±58,9	98,1±90,9	нд
Фракция выброса ЛЖ, %	40,1± 12,9	48,06± 16,5	нд
Выносящий отдел правого желудочка, мм	35,5±4,9	34,9±6,3	нд
СДЛА, мм рт.ст.	31,2±8,0	34,9±12,9	нд
Диастолическая дисфункция ЛЖ	12 (57,1%)	9 (56,3%)	нд

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ПНКМП — первичная некомпактная кардиомиопатия, СНМ — синдром НМ, Е — скорость раннего диастолического потока на митральном клапане, А — скорость позднего диастолического потока на митральном клапане, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального клапана, Е/е' — отношение между скоростью раннего диастолического трансмитрального потока и ранней скоростью движения митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, p — уровень статистической значимости, нд — недостоверно (p>0,05).

ческой статистики (классический критерий χ^2 Пирсона). Для сравнительной оценки диагностической точности и определения оптимального отношения Н/К для МЭК НМ использовали анализ операционной характеристической кривой (ROC-кривой).

Уровень значимости p принимали равным 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

В исследование включено 30 (81,1%) пациентов с семейной формой НМ и 7 (18,9%) — со sporadической. Среди пациентов с семейной формой НМ ПНКМП диагностирована в 60% случаев, СНМ — в 40%. Среди клинических состояний, связанных с неблагоприятным прогнозом при НМ, хроническая сердечная недостаточность имела место у всех пациентов со sporadической формой и более чем в половине случаев (57%) при семейной форме; желудочковая тахикардия при sporadической форме выявлена у 43% пациентов и у 20% при семейной, кардиовертер-дефибриллятор имплантирован двум пациентам с семейной формой и одному со sporadической, внезапная сердечная смерть зарегистрирована у 1 пациента с семейной формой и у 1 пациента со sporadической. При семейной форме НМ желудочковая экстрасистолия была диагностирована у 8 (26,7%) пациентов, при sporadической форме — у 3 (42,9%) пациентов.

При анализе ЭхоКГ структурно-функциональных показателей левых камер сердца у пациентов

с НМ (n=37) выявлено увеличение среднего индексированного объема левого предсердия (42,3±26,1 мл/м²); увеличение средней индексированной массы миокарда (157,7±60,5 г/м²); снижение средней ранней диастолической скорости движения митрального клапана (6,4±2,4 см/с); увеличение среднего отношения между скоростью раннего диастолического трансмитрального потока и ранней скоростью движения митрального клапана (14,7±9,5); снижение систолической функции ЛЖ, определяемой по средней фракции выброса ЛЖ (43,6±14,9%).

В таблице 1 представлен сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей структуры и функции левых отделов сердца и правого желудочка у пациентов с ПНКМП и СНМ. Линейные размеры левого предсердия, ЛЖ, выносящего отдела правого желудочка, толщина и масса миокарда, показатели систолической и диастолической функций ЛЖ у пациентов с ПНКМП и СНМ статистически значимо не различались.

Для оценки диагностической значимости ЭхоКГ при НМ вычислили Сп, Чв и ОП ультразвуковых критериев НМ, а также критерии НМ, рассчитанные по предлагаемому в настоящей работе протоколу (рисунки 4а и 4б).

Как видно из данных, представленных на рисунке 4а, СЭК НМ характеризуются низкой Сп и Чв, при комбинировании различных СЭК Чв увеличивается (60-75%), но уменьшается Сп (6-29%). ОП+ >1 был только при критерии Chin при ОП- =0,85. Среди СЭК средняя Чв составила 60%, средняя Сп — 35%.

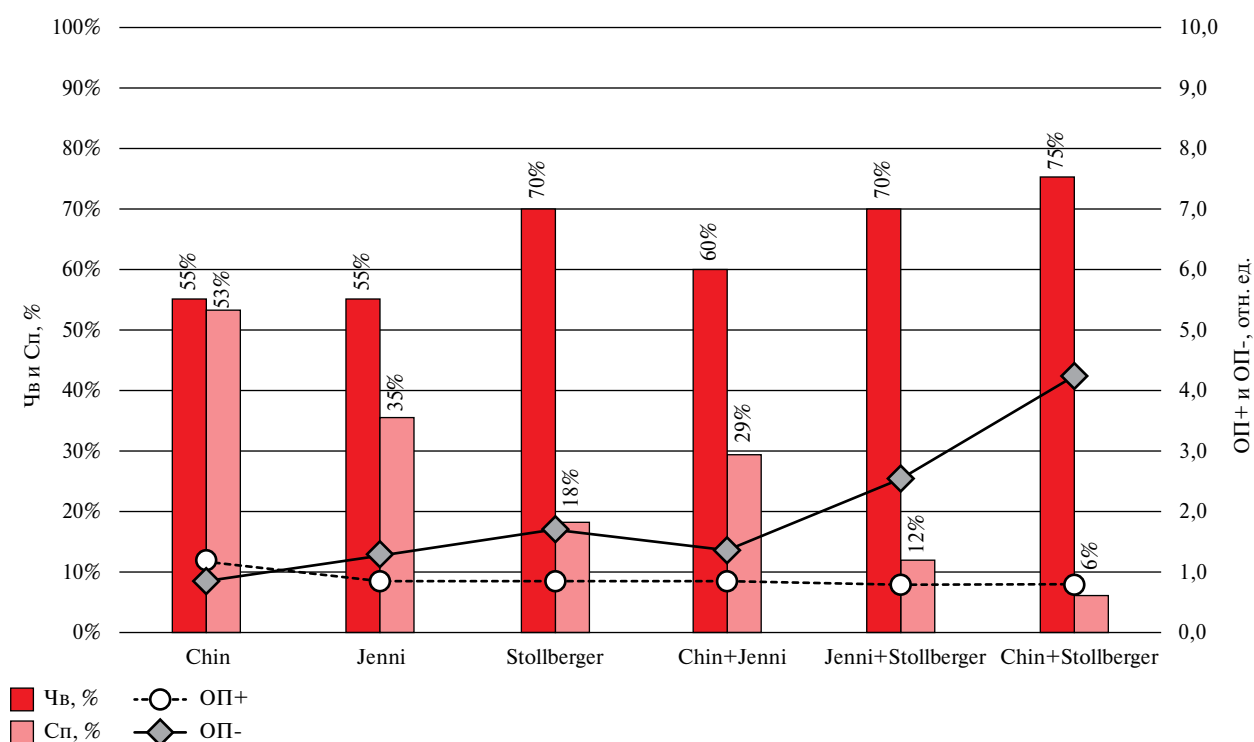


Рис. 4а Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) СЭК НМ относительно МРТ-критерия Petersen.

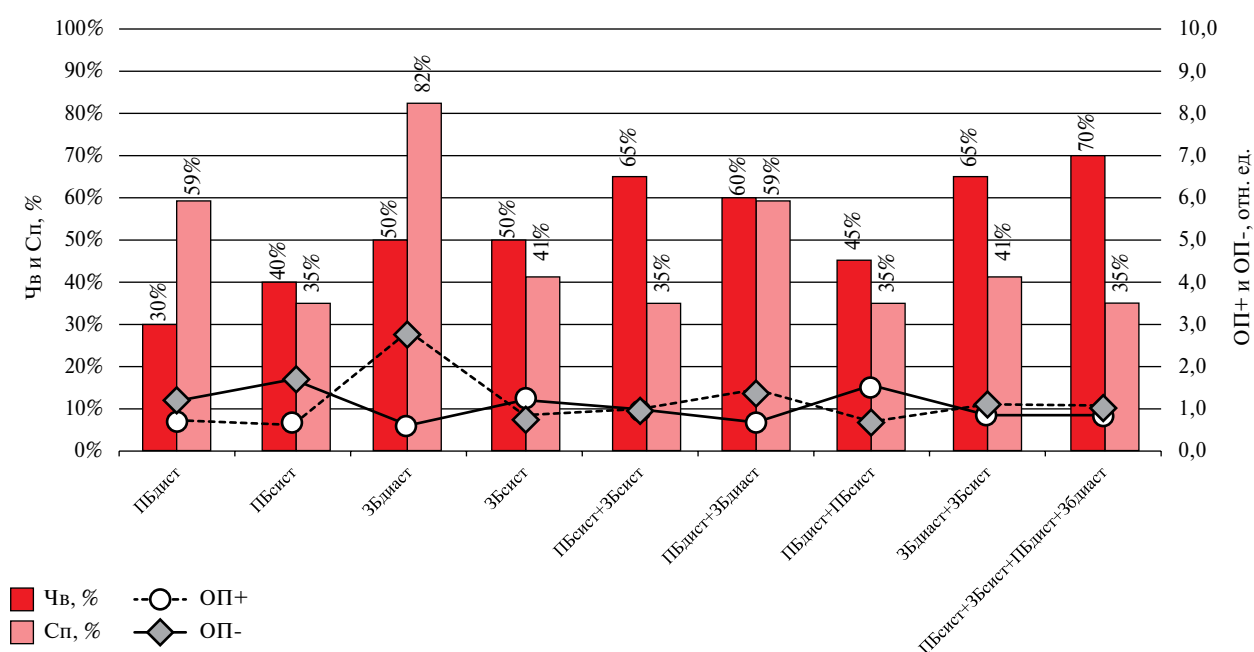


Рис. 4б Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) МЭК НМ относительно МРТ-критерия Petersen.

На рисунке 4б представлены данные о Чв, Сп, ОП+ и ОП- для МЭК критериев НМ, а также различных комбинаций этих критериев. На рисунке 4б показано, что наибольшая Сп (82,4%) среди МЭК НМ относительно МРТ-критерия Petersen была у критерия ЗБдиаст при Чв 50%. Среди МЭК наибольшее ОП+ было у ЗБдиаст (2,84). Комбини-

рование МЭК приводит к увеличению Чв за счет снижения Сп (рисунок 4б). У МЭК средняя Чв была 43%, средняя Сп — 54%.

При использовании в качестве эталона МРТ-критерия процент-НМ диагностическая значимость как отдельных, так и различных комбинаций СЭК была низкая (ОП+ <3). При этом средняя Чв

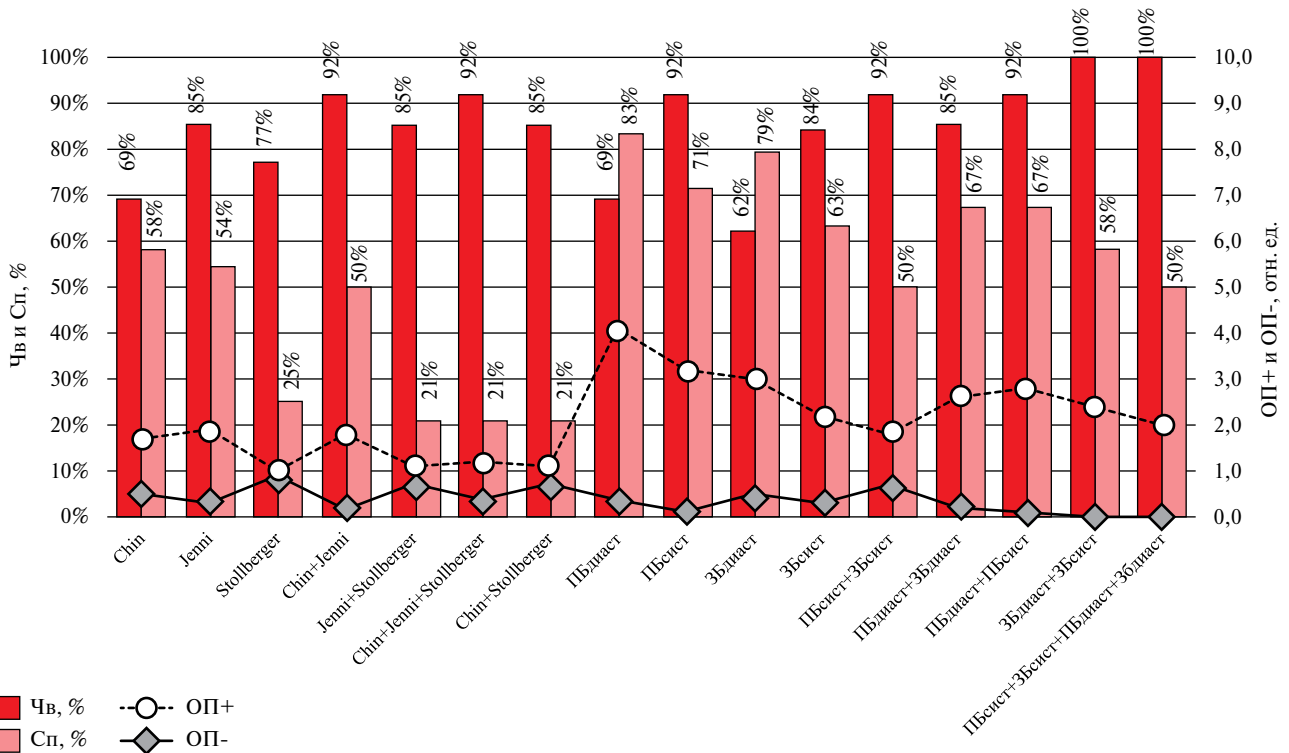


Рис. 5 Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) СЭК и МЭК НМ миокарда относительно МРТ-критерия Grothoff, рассчитанного по процент-НМ.

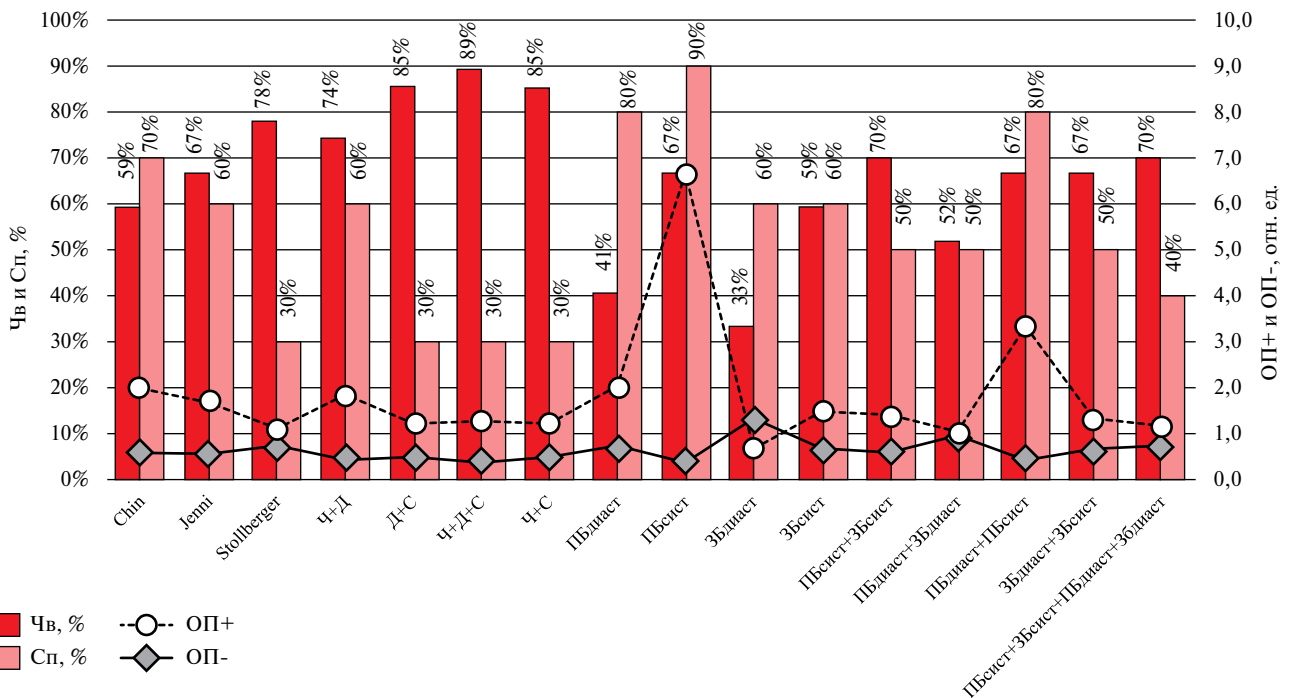


Рис. 6 Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) СЭК и МЭК НМ относительно МРТ-критерия Grothoff, рассчитанному по масса-НМ.

СЭК (Chin, Jenni, Stollberger) составила 77%, средняя Сп — 46%. Наиболее информативными критериями НМ среди МЭК были ПБдиаст (ОП+ =4,13, ОП- =0,37, Чв — 69%, Сп — 83%), ПБсисст (ОП+ =3,15, ОП- =0,11, Чв — 92%, Сп — 71%), ЗБдиаст

(ОП+ =2,98, ОП- =0,48, Чв — 62%, Сп — 79%) (рисунки 5).

При использовании в качестве эталона МРТ-критерия масса-НМ ОП+ для СЭК было в пределах от 1 до 2, ОП- от 0,74 до 0,37. Среди МЭК наиболее

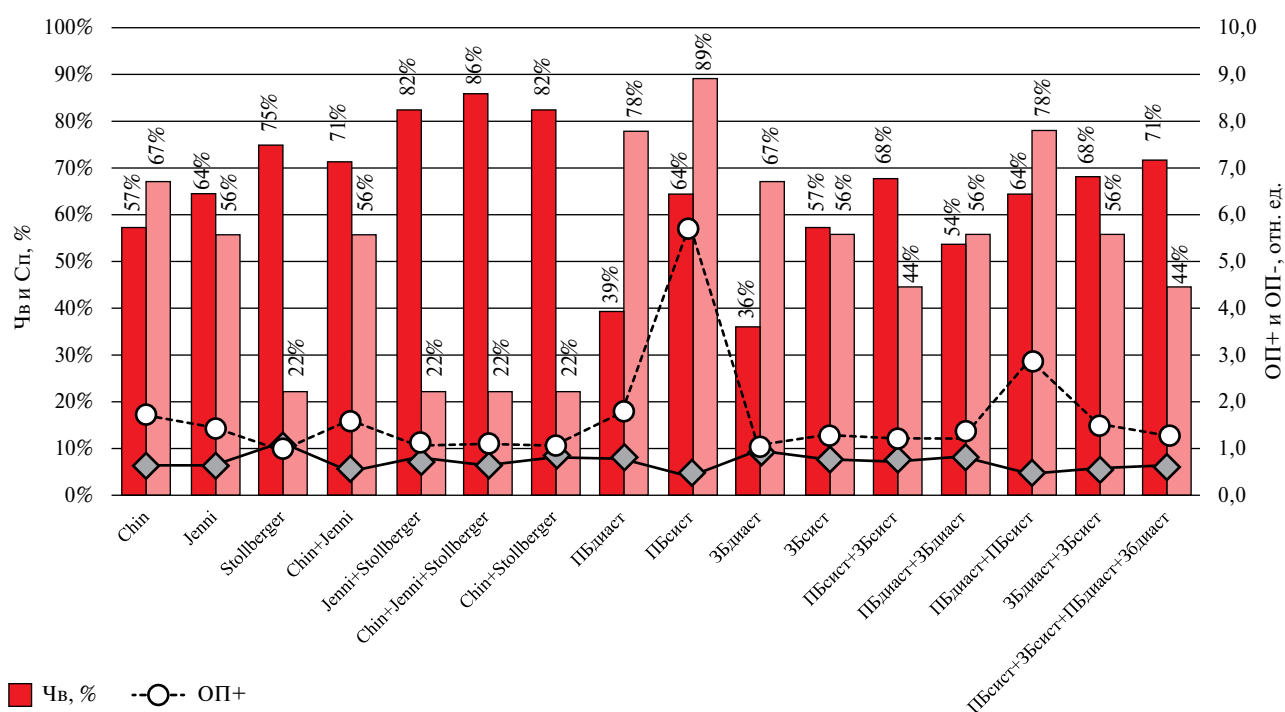


Рис. 7 Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) СЭК и МЭК НМ относительно 2-х МРТ-критериев Grothoff (масса-НМ+процент-НМ).

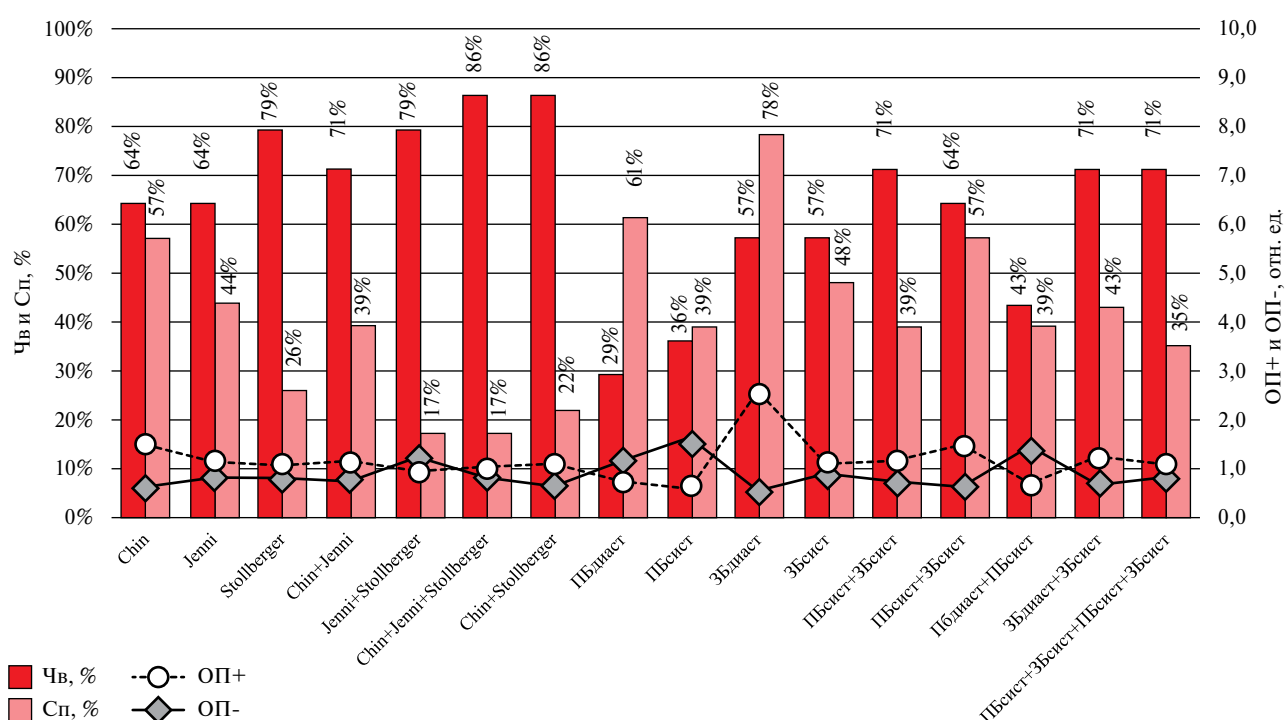


Рис. 8 Сп (%), Чв (%) и ОП+ и ОП- результатов теста (отн. ед.) СЭК и МЭК НМ относительно 4-х МРТ-критериев Grothoff.

информативными критериями НМ были ПБсист (ОП+ =6,67, ОП- =0,37, Чв — 67%, Сп — 90%), ПБдиаг (ОП+ =3,34, ОП- =0,42, Чв — 41%, Сп — 80%) (рисунок 6).

Для сравнительного анализа МРТ и ЭхоКГ-критериев НМ также использовали различные

комбинации МРТ-критериев. При сочетании двух МРТ-критериев НМ Grothoff (масса-НМ + процент-НМ) наиболее информативным ЭхоКГ-критерием НМ был ПБсист (ОП+ =5,79, ОП- =0,4, Чв — 64%, Сп — 89%) (рисунок 7). Наибольшее статистически значимое ОП+ среди ЭхоКГ-критериев

Таблица 2

Результаты ROC-анализа диагностической значимости МЭК НМ.
Нулевая гипотеза (действительная площадь 0,5)

	Площадь области под кривой	Стандартная ошибка	p	ДИ (95%)
ПБдиаст	0,782	0,086	0,005	0,613-0,951
ПБсист	0,849	0,069	0,001	0,715-0,984
ЗБдиаст	0,809	0,073	0,002	0,666-0,952
ЗБсист	0,812	0,071	0,002	0,673-0,952

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЗБдиаст — модифицированный эхокардиографический критерий некомпактного миокарда левого желудочка, определяемый в заднебоковой стенке в конце диастолы, ЗБсист — модифицированный эхокардиографический критерий некомпактного миокарда левого желудочка, определяемый в заднебоковой стенке в конце систолы, ПБдиаст — модифицированный эхокардиографический критерий НМ ЛЖ, определяемый в переднебоковой стенке в конце диастолы, ПБсист — модифицированный эхокардиографический критерий НМ ЛЖ, определяемый в переднебоковой стенке в конце систолы.

риев НМ, сравниваемых относительно сочетания четырех МРТ-критериев Grothoff, было для ЗБдиаст (ОП+ =2,59, ОП- =0,55, Чв — 57%, Сп — 78%) (рисунок 8). С увеличением суммарного числа МРТ-критериев НМ, взятых в качестве эталона, наблюдали снижение диагностической точности ЭхоКГ-критериев. Это можно объяснить тем, что комбинация МРТ-критериев, как и ЭхоКГ-критериев может приводить к снижению Сп исследования. Таким образом, в качестве эталона на данный момент, видимо, целесообразно использовать МРТ-критерии Grothoff, рассчитанные по проценту массы или индексируемой массы НМ.

Для сравнительного статистического анализа наиболее информативных ЭхоКГ-критериев НМ провели ROC-анализ (рисунок 9). Для ПБдиаст площадь под ROC равнялась 0,782, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,613-0,951; $p=0,005$; для ПБсист — 0,849 (ДИ: 0,715-0,984); $p=0,001$, для ЗБдиаст — 0,809 (ДИ: 0,666-0,952); $p=0,002$; для ЗБсист — 0,812 (ДИ: 0,673-0,952); $p=0,002$ (таблица 2).

Для определения оптимального баланса Сп и Чв для четырех МЭК НМ провели вычисление советующего коэффициента Н/К. В 4-камерной верхушечной проекции при измерении в области переднебоковой стенки в систолу для Н/К =2,3 Чв составила 62% при Сп 92% (критерий ПБсист с Н/К =2,3), в заднебоковой проекции в систолу для отношения Н/К =2,2 Чв — 62% при Сп 83% (критерий ЗБсист с Н/К =2,2), в заднебоковой проекции в диастолу для отношения Н/К =2,1 Чв — 46% при Сп 96% (критерий ЗБдиаст с Н/К =2,1), в переднебоковой проекции в диастолу для отношения Н/К =2,1 Чв — 54% при Сп 88% (критерий ПБдиаст с Н/К =2,1).

Обсуждение

Исследования, на основании которых разработаны существующие общепринятые ультразвуковые критерии НМ, характеризуются большой вариабельностью по количеству включенных пациентов,

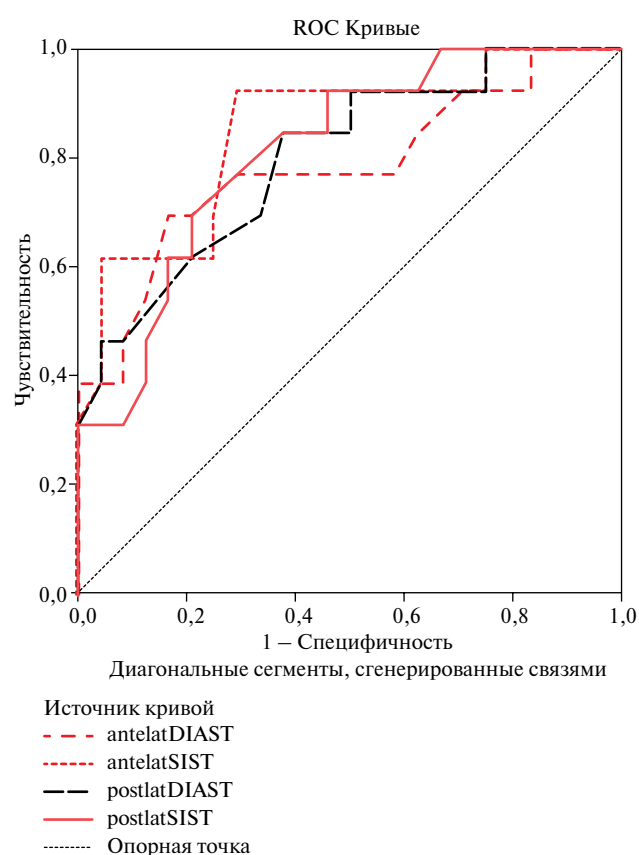


Рис. 9 ROC-график для МЭК НМ относительно МРТ-критерия процент-НМ.

Примечание: antelatDIAST — критерий ПБдиаст, antelatSIST — критерий ПБсист, postlatDIAST — критерий ЗБдиаст, postlatSIST — критерий ЗБсист.

их возрасту, используемым для диагностики ЭхоКГ проекциям [3, 7, 12]. В нашем исследовании мы разработали универсальные ЭхоКГ-критерии НМ, основанные на приемлемом количестве пациентов, учитывая сравнительно редкую распространенность данной патологии (таблица 3).

Существенным ограничением ЭхоКГ в сравнении с МРТ при оценке структурных изменений ЛЖ является неудовлетворительная визуализация

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭхоКГ-критериев НМ

Показатели	Критерий Chin	Критерий Jenni	Критерий Stollberger	МЭК
Количество пациентов с НМ в исследовании	8	34	62	37
Возраст	11 мес.-22 года	16-75 лет	18-75 лет	18-69 лет
ЭхоКГ-проекция	Парастеральная, Короткая ось	Парастеральная, Короткая ось	Любая	Верхушечная 4-х и 3-х-камерная проекции
Фаза сокращения ЛЖ	Конец систолы	Конец диастолы	Конец диастолы	Конец систолы и конец диастолы

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, МЭК — модифицированный эхокардиографический критерий, НМ — некомпактный миокард, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографические.

миокарда [15]. Для устранения ограничений, свойственных ультразвуковым исследованиям и имеющимся в предыдущих исследованиях, для лучшей визуализации границы некомпактного и компактного слоев миокарда ЛЖ мы использовали транспульмональный контрастный препарат. Кроме этого, при разработке МЭК мы пытались устранить и другие ограничения, связанные с методикой проведения ЭхоКГ, используя как конечно-систолическую, так и конечно-диастолическую фазы сердечного цикла для измерения отношения Н/К, а также наиболее удобные верхушечные проекции сканирования ЛЖ с технической точки зрения, которые рутинно используются при скрининговом и экспертном протоколах (таблица 3).

В связи с тем, что при сопоставимых Сп и Чв сложно сравнивать несколько диагностических критериев, использовали коэффициент ОП, в основе которого лежит сравнение шансов. ОП+ характеризует во сколько раз шанс положительного результата теста у больных выше, чем у здоровых, при этом результат ≤ 1 указывает на бесполезность теста. Соответственно ОП- показывает во сколько раз шанс отрицательного теста у больных выше, чем у здоровых.

Учитывая, что одного общепризнанного МРТ-критерия диагностики НМ не существует, мы выбрали, с одной стороны, наиболее информативные, в основе которых лежит оценка массы НМ ЛЖ [14], а с другой стороны, наиболее распространенный в практическом здравоохранении критерий Petersen, в основе которого лежит оценка отношения Н/К [8].

В результате статистического анализа было показано, что МЭК обладают большей диагностической значимостью в сравнении с СЭК, что может служить основанием для дальнейшего изучения возможности применения МЭК в клинической практике. Значение ОП+ <3, полученное для критериев Chin, Jenni и Stollberger, соответствует низкому уровню диагностической значимости и требует уточнения их роли в алгоритме диагностики НМ.

При сравнении СЭК с различными МРТ-критериями наибольшая диагностическая значимость СЭК была относительно МРТ-критерия, оценивающего процентную долю НМ, но при этом при сравнительно высокой Чв оставался недостаточным уровень Сп. В качестве скрининга НМ может быть полезным критерий ЗБсист с соотношением Н/К = 2,2 (Чв — 62% при Сп 83%), критерий Пбсист с соотношением Н/К = 2,3 (Чв — 62% при Сп 93%).

В связи с тем, что визуальная качественная оценка выраженности некомпактного слоя проводится в стандартных проекциях (верхушечная, 3- и 4-камерные), которые необходимы даже при фокусной ЭхоКГ, продолжительность ультразвукового исследования сердца не должна существенно увеличиться. При выявлении любого из 4-х критериев МЭК целесообразно было бы указывать в протоколе заключения наличие СНМ у пациента, что может быть основанием для проведения углубленного исследования и дальнейшего динамического наблюдения пациента в зависимости от клинической ситуации. При углубленном исследовании для верификации диагноза проводится МРТ сердца с измерением индексированной массы или процента массы НМ, а также генетический скрининг. Количественная оценка (вычисление Н/К и/или суммы сегментов с НМ) МЭК особенно важна при динамическом наблюдении пациента на фоне хронической гемодинамической перегрузки ЛЖ или при наличии прогностически неблагоприятных состояний: хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболические события, выраженные нарушения ритма. При выявлении выраженной трабекулярности ЛЖ, но не удовлетворяющей критериям СНМ (Н/К >2), может быть полезным указание локализации и/или количества сегментов, особенно у прямых родственников пациента.

Кроме выраженного некомпактного слоя миокарда ЛЖ, у пациентов с НМ часто диагностируются и другие структурно-функциональные изменения левых камер сердца, такие как гипертрофия и дилатация ЛЖ, снижение систолической и нару-

шение диастолической функций ЛЖ [4, 16]. Требуется дальнейшее изучение прогностического значения различных фенотипов ремоделирования ЛЖ при НМ с помощью современных режимов ультразвуковой визуализации миокарда, таких как speckle tracking, контрастного усиления для более точной оценки систолической и регионарной сократительной функций ЛЖ [17, 18].

Заключение

Относительно современных МРТ-критериев НМ диагностическая точность общепринятых

ЭхоКГ-критериев характеризуется умеренной Чв и низкой Сп. С целью увеличения Сп ультразвуковой диагностики НМ при решении вопроса о проведении МРТ может быть полезным использование МЭК с более жесткими критериями некомпактности миокарда: для критерия ЗБсист соотношение Н/К = 2,2, для критерия ПБсист соотношение Н/К = 2,3.

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

Литература/References

- Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32:1446-56. doi:10.1093/eurheartj/ehq508.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13. doi:10.1161/01.CIR.82.2.507.
- Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *J Cardiol*. 2015;65(2):91-7. doi:10.1016/j.jjcc.2014.10.005.
- Ross S, Jones K, Blanch D, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *Eur Heart J*. 2020;41:1428-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz317.
- Femia G, Semsarian C, Ross S, et al. Left Ventricular Non-Compaction: Review of the Current Diagnostic Challenges and Consequences in Athletes. *Medicina*. 2020;56:697. doi:10.3390/medicina56120697.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a composite anatomical syndrome? *Kardiologiya*. 2018;58(11S):33-45. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактность левого желудочка: самостоятельная кардиомиопатия или сопутствующий анатомический синдром? *Кардиология*. 2018;58(11S):33-45. doi:10.18087/cardio.2558.
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e009712. doi:10.1161/circimaging.119.009712.
- Anderson RH, Jensen B, Mohun NJ, et al. Key Questions Relating to Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Is the Emperor Still Wearing Any Clothes? *Can J Cardiol*. 2017;33:747-57. doi:10.1016/j.cjca.2017.01.017.
- Stollberger C, Gerecke B, Finsterer J, et al. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2013;165:463-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.845.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
- Rao K, Bhaskaran A, Choudhary P, et al. The role of multimodality imaging in the diagnosis of left ventricular noncompaction. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13254. doi:10.1111/eci.13254.
- Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, et al. The Relationship of Left Ventricular Trabeculation to Ventricular Function and Structure Over a 9.5-Year Follow-Up: The MESA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1971-80. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.035.
- Towbin JA. Inherited Cardiomyopathies. *Circ J*. 2014;78:2347-56. doi:10.1253/circj.CJ-14-0893.
- Amzulescu M, Rousseau M, Ahn S, et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2015;8:934-46. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.015.

Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Лутухина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Александрова С. А.², Евсеева Е. В.¹, Шестаков А. Г.³, Заклязьминская Е. В.³

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" Минздрава России. Москва;

³ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского". Москва, Россия

Цель. Оценить значение генетических и воспалительных факторов в формировании клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ).

Материал и методы. Обследовано 54 больных с диагнозом АКПЖ (возраст 38,7±14,1 лет, 42,6% мужчин, средний срок наблюдения 21 [6; 60] мес.). Всем больным проведены электрокардиография (ЭКГ), 24-часовое мониторирование ЭКГ, эхокардиография, исследование титров антикардиальных антител и ДНК кардиотропных вирусов в крови и ДНК-диагностика АКПЖ, а также магнитно-резонансная томография сердца (n=49), ЭКГ высокого разрешения (n=18), эндомикардиальная биопсия правого желудочка (n=2), аутопсия (n=2).

Результаты. Выделены 4 клинические формы АКПЖ. I. Латентная аритмическая форма: характеризуется частой желудочковой экстрасистолой и/или неустойчивой желудочковой тахикардией. II. Развернутая аритмическая форма: типична устойчивая желудочковая тахикардия и/или фибрилляция желудочков. III. АКПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью. IV. Сочетание АКПЖ с некомпактным миокардом. Сопутствующий миокардит выявлен у 74, 36, 87,5 и 87,5% пациентов при I-IV формах, соответственно. Мутации обнаружены у 11, 46, 50, и 38% больных при I-IV формах, соответственно. Клинические формы АКПЖ стабильны; переходов к более тяжелым формам за весь срок наблюдения за пациентами не отмечено.

Заключение. Вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью и в сочетании с некомпактным миокардом вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, желудочковая экстрасистология, желудочковая тахикардия, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, некомпактный миокард.

Отношения и деятельность. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Поступила 17/01-2021

Рецензия получена 02/02-2021

Принята к публикации 14/03-2021



Для цитирования: Лутухина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Александрова С. А., Евсеева Е. В., Шестаков А. Г., Заклязьминская Е. В. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2781. doi:10.15829/1728-8800-2021-2781

Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Aleksandrova S. A.², Evseeva E. V.¹, Shestakov A. G.³, Zaklyazminskaya E. V.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Moscow; ³B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Moscow, Russia

Aim. To assess the contribution of genetic and inflammatory factors to the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Material and methods. The study involved 54 patients with ARVC (age, 38,7±14,1 years; men, 42,6%; mean follow-up period, 21 [6; 60] months). All patients underwent electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, echocardiography, determination of anticardiac

antibodies and DNA of cardiotropic viruses in the blood, molecular genetic ARVC testing, as well as cardiac magnetic resonance imaging (n=49), high-resolution ECG (n=18), right ventricular endomyocardial biopsy (n=2), and autopsy (n=2).

Results. Following four clinical types of ARVC were identified: I. Latent arrhythmic form: characterized by frequent premature ventricular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lebedeva12@gmail.com

Тел.: +7 (917) 596-39-07

[Лутухина Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., доцент профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5426-3151, Александрова С. А. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Евсеева Е. В. — ассистент кафедры лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5417-6613, Шестаков А. Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4596-8950, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546].

contractions and/or nonsustained ventricular tachycardia (VT). II. Manifested arrhythmic form (n=11) — SVT/ventricular fibrillation (VF). III. ARVC with progressive heart failure (HF, n=8). IV. Combination of ARVC with left ventricular noncompaction (LVNC, n=8). Superimposed myocarditis was identified in 74%, 36%, 87,5% and 85,7% of patients in forms I-IV, respectively. Mutations were detected in 11%, 46%, 50%, and 38% of patients in forms I-IV, respectively. Clinical forms were stable: there was no transition from one clinical form to another during follow-up period.

Conclusion. The contribution of genetic and inflammatory mechanisms to the clinical picture is different: in the latent arrhythmic form, the leading role belongs to inflammation; in the manifested arrhythmic form, the contribution of pathogenic mutations prevails, and in ARVC with progressive HF and in combination with LVNC, the contribution of genetic and inflammatory factors is equally important.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, premature ventricular beats, ventricular tachycardia, myocarditis, heart failure, left ventricular noncompaction.

Relationships and Activities. DNA tests was performed with the support of the Russian Science Foundation grant № 16-15-10421.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Evseeva E. V. ORCID: 0000-0002-5417-6613, Shestak A. G. ORCID: 0000-0002-4596-8950, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546.

*Corresponding author:
lebedeva12@gmail.com

Received: 17/01-2021

Revision Received: 02/02-2021

Accepted: 14/03-2021

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Nedostup A. V., Aleksandrova S. A., Evseeva E. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V. Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2781. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2781

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) — наследственное заболевание миокарда с преимущественным поражением правого желудочка (ПЖ), характеризующееся желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти [1]. Распространенность АКПЖ по разным данным колеблется в диапазоне от 1:2000 до 1:5000 [2], что не позволяет относить ее к разряду редких кардиомиопатий, как было принято считать ранее. Своевременная диагностика АКПЖ, ее лечение и профилактика внезапной сердечной смерти нередко определяют жизненный прогноз у носителей болезни.

Впервые, как самостоятельная нозология, АКПЖ была описана в 1977г [3], и за прошедшие 4 десятка лет об этом заболевании было накоплено большое количество сведений. Был совершен настоящий прорыв в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития этого заболевания. На сегодняшний день преимущественно генетическая природа болезни не вызывает сомнений, установлена ведущая роль мутаций в генах различных белков десмосом [4]. Вместе с тем, до сих пор не разработана общепринятая клиническая классификация АКПЖ, которая определяла бы подходы к лечению пациентов в зависимости от клинической формы и была бы патогенетически обоснована.

Первая классификация была разработана Fontaine G: в 1995г на основании девятилетнего наблюдения за 4 пациентами с различным течением АКПЖ были выделены три клинические формы:

1) аритмическая — с нормальной сократимостью левого желудочка (ЛЖ);

2) стабильная с вовлечением ЛЖ — фракция выброса (ФВ) от 30 до 50% без прогрессирования сердечной недостаточности;

3) прогрессирующая в первые 10 лет бивентрикулярная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [5].

Спустя три года был предложен еще один вариант классификации, в котором выделялись правожелудочковые и левожелудочковые формы заболевания, и насчитывалось 11 различных клинических форм, многие из которых совершенно самостоятельны и лишь отдельными признаками напоминают АКПЖ [2].

На основании сравнения проявлений заболевания (в первую очередь, аритмий) у пациентов разного возраста в 1995г было высказано предположение об определенной стадийности болезни, которая развивается со временем: от ранней субклинической фазы к электрической и фазе правожелудочковой и тотальной ХСН [6]. В последние годы значительное внимание уделяется левожелудочковым и смешанным (лево-правожелудочковым) формам АКПЖ, общая доля которых, по данным морфологов, превышает долю изолированной правожелудочковой формы [7]. Все чаще употребляется термин “аритмогенные кардиомиопатии”, который подразумевает обусловленную генетически клиническую неоднородность болезни. Вместе с тем, ни одна из классификаций пока так и не получила широкого применения в клинической практике.

В 2012г на основании анализа данных первых 15 больных была предложена собственная клиническая классификация АКПЖ, в которой были выделены три основных варианта (формы) болезни:

латентный аритмический, развернутый аритмический вариант, а также вариант с преобладанием ХСН [8]. При каждом из этих вариантов обсуждалась возможность развития миокардита и его роль в формировании той или иной картины болезни. Эти данные нуждались в дальнейшей проверке — как во времени, так и на большем количестве больных. Пути для разрешения этого вопроса — длительное наблюдение за пациентами, а также проведение ДНК-диагностики с оценкой генофенотипических корреляций.

Цель — оценить значение генетических и воспалительных факторов в формировании клинических форм АКПЖ.

Материал и методы

В исследование включено 54 больных с диагнозом АКПЖ; при постановке диагноза использовались модифицированные критерии 2010г — TFC (Task Force Criteria, 2010) [9]. Проведение исследования одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол № 11-15 от 16.02.2015). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов осуществлялся с 1997 по 2019гг.

В исследование вошли 31 (57,4%) женщина и 23 (42,6%) мужчины. Средний возраст пациентов $38,7 \pm 14,1$ лет (размах: 18-79 лет). Достоверный диагноз АКПЖ поставлен 34 (63%) больным, вероятный 18 (33%), а возможный 2 (4%) пациентам. Срок наблюдения в среднем составил 21 [6; 60] мес. (размах: 1 мес. — 19 лет). Также оценивался срок от клинического дебюта заболевания, который устанавливался при сборе анамнеза, до последнего контакта с пациентом. Он значительно превышает срок наблюдения и составляет 6,5 [2,9; 10,3] лет.

Клиническое обследование. Всем пациентам были исходно проведены электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнена 49 (90,7%) больным, ЭКГ высокого разрешения — 18 (33,3%), мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) — 17 (31,5%). В динамике на фоне проводимого лечения оценивались ЭхоКГ ($n=28$, 52%, средний срок между исходным и последним исследованием 30 [12; 59] мес.) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ($n=31$, 57,4%, средний срок между исходным и последним исследованием 28 [12; 60] мес.). Для диагностики некомпактного миокарда (НКМ), который был также выявлен у части больных, использовались общепринятые визуальные критерии [10-13]: его наличие было подтверждено при помощи, как минимум, двух из трех визуализирующих методов (ЭхоКГ, МРТ, МСКТ).

Генетическое обследование. Генетическое исследование было одобрено Локально-Этическим Комитетом ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 135).

Всем пациентам был проведен поиск мутаций методом высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием панели генов Ampliseq, дизайн которой был разработан в лаборатории

медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Панель генов АКПЖ включала 16 генов: *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *PLN*, *TMEM43*, *TGFB3*, *DES*, *LMNA*, *CTTNB3*, *LDB3*, *SCN5A*, *EMD*, *CRYAB*, *FLNC*. Среднее покрытие таргетных областей исследуемых генов составило 91,9%, средняя глубина прочтения — 35 прочтений. Все выявленные генетические варианты были верифицированы контрольным капиллярным секвенированием по Сенгеру.

В выборке больных с сочетанием АКПЖ + НКМ ЛЖ ($n=9$) дополнительно был проведен поиск мутаций с использованием панели генов НКМ ЛЖ (10 генов, среднее покрытие таргетных областей составило 95,5%): *MYH7*, *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNT2*, *TNNI3*. В одном образце ДНК (postmortem) было проведено полноэкзомное секвенирование на приборе Illumina NovaSeq 6000 (Illumina Inc., USA).

Оценка патогенности выявленных вариантов была выполнена согласно рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [14] и Руководству по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [15]. В качестве диагностического критерия АКПЖ рассматривались генетические варианты IV и V классов патогенности — “патогенные” и “вероятно патогенные” (здесь и далее в тексте — “мутации”). Каскадный семейный скрининг родственников носителей мутаций также выполнялся методом капиллярного секвенирования по Сенгеру. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Морфологическое исследование миокарда выполнено 4 больным (2 — эндомикардиальная биопсия ПЖ, 2 — аутопсия). Выполнялось гистологическое исследование с применением светового микроскопа. Все препараты окрашивались гематоксилин-эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани). Отдельным пациентам при подозрении на болезнь накопления проводились PAS-реакция с реактивом Шиффа (обнаружение гликогена или других сложных углеводов), окраска конго-рот на амилоид с последующим исследованием в поляризуемом свете.

Комплексная диагностика миокардита. У большинства больных диагностика миокардита проводилась неинвазивным образом. Применялся алгоритм неинвазивной диагностики миокардита, разработанный ранее на кафедре факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.В. Сеченова. Алгоритм создан на основании оценки диагностической ценности различных неинвазивных маркеров в сопоставлении с результатами морфологического исследования миокарда у 100 пациентов [16]. Важное значение в постановке диагноза имели: наличие анамнестической триады (связь дебюта болезни с предшествующей инфекцией; острое начало заболевания; давность болезни менее года), системных иммунных проявлений, а также высоких титров антикардиальных антител. Как дополнительный признак использовалось отсроченное субэпикардальное накопление контрастного препарата при МРТ/МСКТ сердца.

Статистический анализ. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics v.22.0. Дискретные значения отображены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные значения показаны как среднее арифметическое $\pm$ среднеквадратичное отклонение, если распреде-



Рис. 1 Клинические формы АКПЖ.

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НМК — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 1

Клинико-функциональные параметры пациентов с различными клиническими формами АКПЖ

Параметр	Латентная аритмическая форма	Развернутая аритмическая форма	АКПЖ с прогрессирующей ХСН	АКПЖ + НМК
n	27	11	8	8
Мужчины, %	29,2%	36,4%	62,5%	62,5
Возраст, лет	36,7±11,9	36,1±17,4	45,8±19,6	41,6±7,8
Синкопе, %	11,1	63,6	37,5	37,5
ЖЭС (тыс./сут.)	20 [9,5; 36]	15,6 [0,025; 37]	1,6 [0,5; 3,5]	19,5 [7,1; 31,1]
Неустойчивая/устойчивая ЖТ, %	33,3/0	100/100	62,5/50	75/50
Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ, %	18,5	27,3	50	50
Наличие ХСН, %	7,4	45,5	100	75
Функциональный класс ХСН (NYHA)	0 [0; 0]	0 [0; 1]	2 [2; 3]	1,25 [0,25; 2,75]
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	63,0±6,2	65,1±8,2	43,8±13,1	42,4±8,9
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0±0,6	5,0±0,5	5,5±1,1	6,0±0,6
КДР ПЖ (МРТ), см	3,9±0,8	3,5±1,5	5,4±1,3	4,2±0,8
Индексированный объем ПЖ (МРТ), мл/м ²	85,1±25,7	79,7±19,8	117,0±31,0	98,0±23,4
ФВ ПЖ (МРТ), %	45,6±25,7	47,2±4,2	25,7±15,0	38,7±11,0
Мутация, %	11,1	45,5	50	
Назначение амиодарона, %	50	45,5	87,5	87,5

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМК — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ление полученных значений было нормальным, или как квартили 50 [25; 75], если распределение данных достоверно отличалось от нормального. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

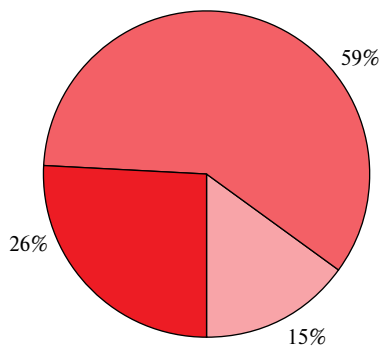
Результаты

В результате анализа клинических проявлений и течения болезни выделены четыре клинические формы АКПЖ (рисунок 1): латентная аритмическая форма, развернутая аритмическая форма, АКПЖ с прогрессирующей ХСН и АКПЖ в сочетании с НМК ЛЖ. Рассмотрим каждую из этих клинических форм. Сводные клинические параметры пациентов с различными клиническими формами АКПЖ представлены в таблице 1.

Латентная аритмическая форма характеризуется частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) и/или эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), при этом устойчивая ЖТ отсутствует.

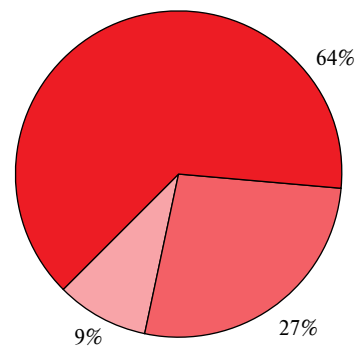
Этот клинический вариант АКПЖ встречался среди наших пациентов наиболее часто: он выявлен у 50% больных ($n=27$), 2/3 пациентов — женщины ($n=18$).

Патогенные мутации обнаружены у 3 пациентов в генах *DSG2*, *FLNC*, а также в гене *SCN5A*. Еще у троих больных обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением в генах *JUP*, *PKP2* и *LDB3*. Эти находки также могут оказаться патогенными. Требуется дальнейшее уточнение их роли в формировании клинической картины.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-положительный миокардит

Рис. 2 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-положительный миокардит

Рис. 3 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с развернутой аритмической формой АКПЖ.

Хронический инфекционно-иммунный миокардит выявлен у 20 (74%) пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ (рисунок 2), у 4 из них (20% больных с миокардитом) — вирус-положительный по крови (EBV: $n=2$; EBV+HHV4: $n=1$; HSV1: $n=1$). Острое начало заболевания имело место у 10 (половины) пациентов с миокардитом. Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечалась лишь у 8 (40% от больных с миокардитом) пациентов. Обнаружена положительная корреляция между наличием миокардита и размером ПЖ при ЭхоКГ ($r=0,4$, $p=0,046$) и отрицательная корреляция с частотой обнаружения жира в ПЖ при МРТ ($r=-0,46$, $p=0,021$), что может отражать более раннюю стадию заболевания, еще до появления визуально определяемых жировых включений, когда для манифестации АКПЖ необходимо было присоединение миокардита.

Наиболее частым диагнозом, с которым пациенты с латентной аритмической формой АКПЖ направлялись в клинику, была идиопатическая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). Дифференциальный диагноз проводился чаще всего с миокардитом, другими каналопатиями и кардиомиопатиями.

Развернутая аритмическая форма проявляется эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и/или фибрилляции желудочков. Данная форма выявлена у 11 (20,4%) пациентов, среди них практически 2/3 женщины — 7 (63,6%).

У 5 больных (45,5%) диагноз верифицирован генетически: чаще всего выявлялись мутации в гене *PKP2* ($n=3$), у одного больного обнаружена мутация в гене *TMEM43*, еще у одного — сочетание двух мутаций (гены *DSG2* и *DES*). Вклад мутации в гене *DES* в формирование клинической картины в настоящее время уточняется.

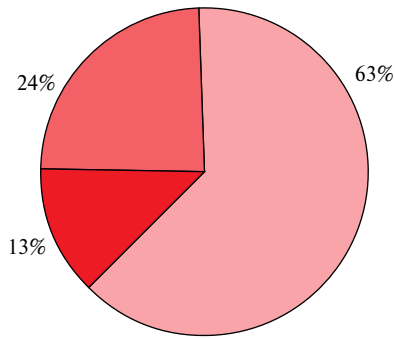
У пациентов с развернутой аритмической формой сопутствующий миокардит выявлялся наибо-

лее редко по сравнению с остальными формами АКПЖ: его частота составила лишь 36,4% (рисунок 3). Один из 4 больных с миокардитом был вирус-положительным по крови (HSV1+CMV: $n=1$). Острое начало заболевания и связь дебюта с перенесенной ранее инфекцией отмечены у 3 из 4 пациентов с миокардитом.

У пациентов с развернутой аритмической формой наличие миокардита отрицательно коррелировало с количеством больших критериев АКПЖ и положительно — с количеством малых ($r=-0,64$, $p=0,035$ и $r=0,66$, $p=0,027$, соответственно). Кроме того, отмечались отрицательные корреляции с синкопальными состояниями ($r=-0,61$, $p=0,048$) и толщиной свободной стенки ПЖ ($r=-0,71$, $p=0,048$). Вероятно, эти связи отражают более легкое течение АКПЖ у пациентов с миокардитом, и фактором манифестации и прогрессирования заболевания у них являлось именно воспаление, а не патогенные мутации.

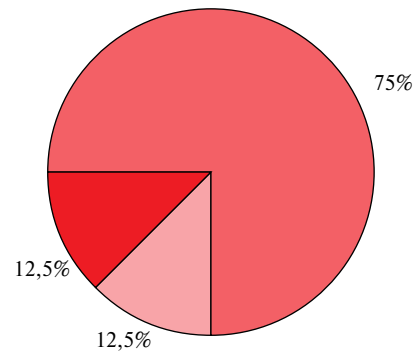
Наиболее частым ошибочным диагнозом, с которым направлялись в клинику пациенты с развернутой аритмической формой АКПЖ, особенно среднего и пожилого возраста, была ишемическая болезнь сердца. В ряде случаев ЖТ расценивалась как идиопатическая либо как проявление гипертонии. У более молодых пациентов дифференциальный диагноз проводился также с миокардитом, другими кардиомиопатиями.

АКПЖ с прогрессирующей ХСН. Проявления сердечной недостаточности имели место у 21 пациента (38,9% из всей когорты). К данной клинической форме относили только тех больных, у которых проявления ХСН выходят на первый план, имеются дилатация ПЖ в сочетании со снижением его ФВ и застойные явления по большому кругу кровообращения. В группу входит 8 (14,8%) больных, среди них ~2/3 (62,5%) мужчины.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-позитивный миокардит

Рис. 4 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АКПЖ с прогрессирующей ХСН.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-позитивный миокардит

Рис. 5 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с сочетанием АКПЖ и НКМ.

По результатам ДНК-диагностики у половины пациентов обнаружены мутации (гены *DSP*, *DSC*, *DSG2* и *FLNC*). Ни у одного пациента с прогрессирующей ХСН не зафиксировано мутации в гене *PKP2*, которые преобладали среди больных с развернутой аритмической формой АКПЖ.

Сопутствующий миокардит выявлен у 7 (87,5%) пациентов (рисунок 4). ДНК кардиотропных вирусов была обнаружена у двоих (28,6% от больных с миокардитом, 1 из них — вирус-позитивный по миокарду, остальные — по крови). Острое начало заболевания и связь дебюта с инфекцией отмечены у 4 (57,1%) и 2 (28,6%) пациентов, соответственно (указан % от больных с миокардитом).

Наиболее частым ошибочным диагнозом, который ставился пациентам с прогрессирующей ХСН, была дилатационная кардиомиопатия. Дифференциальный диагноз проводился с миокардитом, легочным сердцем, тромбоэмболией легочной артерии, другими генетически детерминированными кардиомиопатиями.

АКПЖ в сочетании с НКМ. К этой группе мы отнесли больных, у которых одновременно диагностированы АКПЖ и НКМ. Изначально пациенты с таким сочетанием относились к латентной аритмической форме или к АКПЖ с прогрессирующей ХСН. Когда стало ясно, что эти случаи не единичны и обладают своими характерными особенностями, данные пациенты были отнесены к отдельной клинической форме. Особенности этих больных, отличающие их от других пациентов с АКПЖ, очевидно обусловлены наличием НКМ. В данную группу вошли 8 (14,8%) больных, 62,5% мужчины.

Патогенные мутации выявлены у 37,5% пациентов данной группы: у 2 — в гене *DSP* (типичного для АКПЖ), у 1 — сочетание двух мутаций в саркомерных генах (*MYH7* и *MYBPC3*), что более характерно для НКМ. Еще у 1 больного в десмосомном

гене *PKP2* найден вариант с неясным клиническим значением, значение которого уточняется.

Доля больных с миокардитом была велика и составила 87,5%, что, по всей видимости, обусловлено тем, что вдвойне генетически неполноценный миокард — благоприятная почва для развития сопутствующего миокардита (рисунок 5). Один пациент с АКПЖ оказался вирус-позитивным по миокарду (HSV1+HHV6, данные аутопсии). Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечена у 71,4%, а острое начало — у 85,7% больных с миокардитом.

Дифференциальный диагноз у этой группы больных был особенно сложным: рассматривались диагнозы дилатационной кардиомиопатии как таковой, миокардита, изолированного НКМ, их сочетаний, исключалась ишемическая болезнь сердца.

Роль патогенных мутаций и сопутствующего миокардита в формировании клинической картины

Таким образом, сопутствующий миокардит диагностирован у 38 (70,4%) пациентов с АКПЖ, из них 8 были вирус-позитивными: двое по миокарду (HHV6+ у одного; комбинация HSV1+ и HHV6+ у одного), а 6 — по крови (EBV+ у троих; комбинация EBV+ и HHV4+ у одного; HSV+ у одного; комбинация CMV+ и HSV1+ у одного). Наличие миокардита было подтверждено морфологически у двух пациентов (оба больных с сочетанием АКПЖ и НКМ). Его частота была неодинакова в зависимости от клинической формы, и составила 74% при латентной, 36,4% при развернутой аритмической форме и по 87,5% при АКПЖ с ХСН и АКПЖ с НКМ.

Патогенные мутации были обнаружены у 28% пациентов с АКПЖ (с учетом полиморфизмов с неизвестным на данный момент клиническим значением процент выявления мутаций ещё выше и составляет 35%). Среди них преобладали мутации в десмосомных генах *PKP2*, *DSP* и *DSG2*

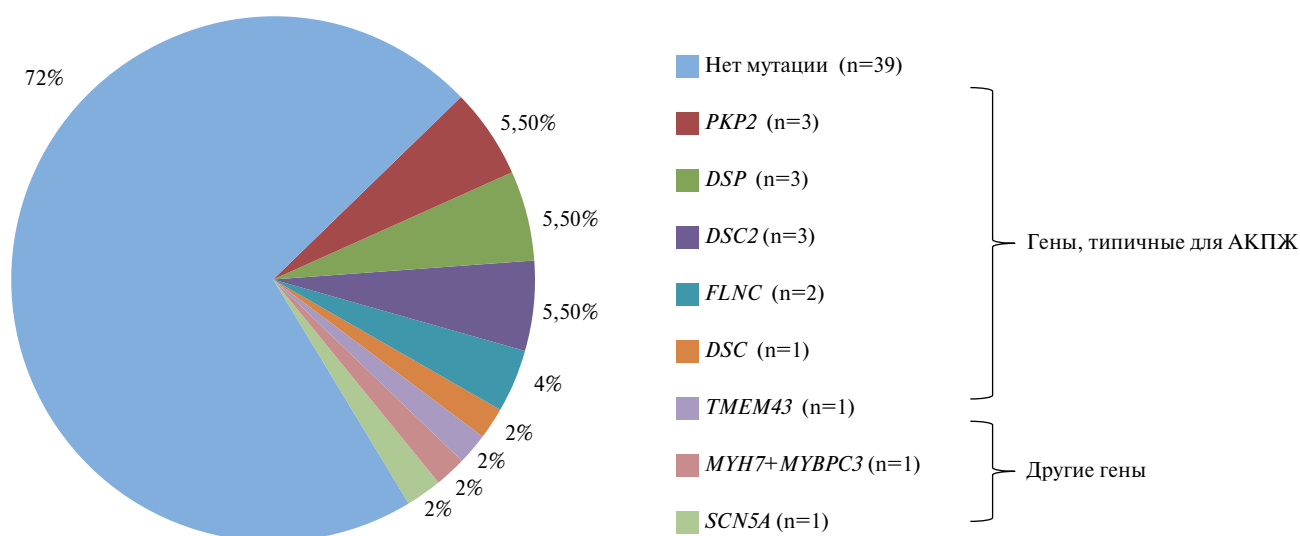


Рис. 6 Мутации, обнаруженные у пациентов с АКПЖ.

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

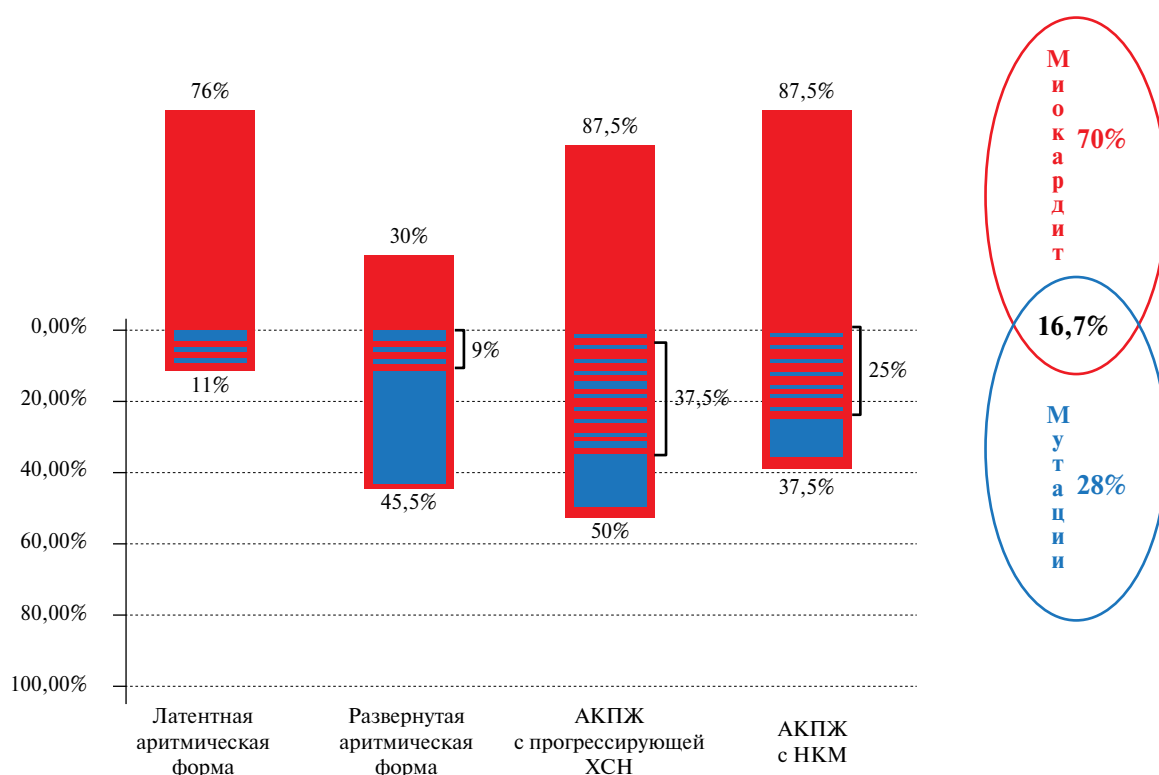


Рис. 7 Частота выявления сопутствующего миокардита, патогенных мутаций и их сочетаний в зависимости от клинической формы.

Примечание: красные столбики отображают частоту сопутствующего миокардита, синие — частоту обнаружения патогенных мутаций, область их пересечения показывает долю пациентов, у которых отмечалось сочетание мутации и миокардита. АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, НКМ — некомпактный миокард, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(рисунок 6). Мутации в десмосомном гене *PKP2* коррелировали с агрессивными желудочковыми аритмиями (в т.ч. фибрилляцией желудочков) и синкопальными состояниями, адекватными срабатываниями имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора, утолщением свободной стенки ПЖ, сни-

жением вольтажа QRS и с отсутствием миокардита. Мутации в *DSP* ассоциированы со старшим возрастом, вовлечением ЛЖ (обнаружение жира в ЛЖ при МРТ), развитием бивентрикулярной ХСН, неполным эффектом антиаритмической терапии и наличием НКМ. Больных с мутацией в *DSG2* отличало,

напротив, относительно благоприятное течение болезни. Мутации в генах *FLNC* и *SCN5A* коррелировали с наличием миокардита и латентной аритмической формой.

На основании анализа частоты сопутствующего миокардита и мутаций при каждой из описанных клинических форм АКПЖ (рисунок 7) был сделан вывод, что вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме, напротив, преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен. Одновременное наличие патогенных мутаций и миокардита отмечено соответственно у 11,0, 9,0, 7,5 и 25,0% больных при I-IV формах, соответственно.

В обследованной когорте не наблюдалось перехода пациентов из одной клинической формы в другую на протяжении всего срока наблюдения, который составил 21 [6; 60] мес. (от 1 мес. до 19 лет). При тщательном анализе анамнестических данных также не наблюдалось перехода пациентов от одной клинической формы в другую. Срок непосредственно от дебюта заболевания до последнего контакта с больным существенно превышал срок наблюдения пациентов в нашей клинике и составил 6,5 [2,9; 10,3] лет.

Обсуждение

В результате длительного наблюдения за 54 больными в настоящем исследовании выделены 4 основных клинических формы АКПЖ, одна из которых (сочетание АКПЖ и НКМ) ранее не выделялась. Как отмечено во введении, первая классификация Fontaine G базировалась на изучении истории заболевания всего 4 больных, и дальнейшей разработки не получила [5]. Однако важной особенностью выделенных автором форм, которая нашла подтверждение в настоящей работе, является их независимость друг от друга: Fontaine G считал склонность АКПЖ к стабильности или прогрессированию исходным свойством конкретного пациента. Уже тогда в качестве особой формы болезни была выделена прогрессирующая ХСН. Кроме того, автор, описавший АКПЖ как отдельную нозологию, одним из первых (если не первым) отметил роль миокардита в прогрессировании болезни.

Более поздняя классификация того же автора (1998г) заложила еще один фундаментальный принцип — разделение АКПЖ на право- и левожелудочковые формы [2]. К правожелудочковым формам, помимо классической АКПЖ, были отнесены венецианская кардиомиопатия, болезнь Наксоса, ЖТ из выносящего тракта ПЖ, доброкачественные ЖЭС

из ПЖ, аномалия Уля, а также пролапс митрального клапана и неаритмические формы АКПЖ. К левожелудочковым формам были отнесены бивентрикулярная АКПЖ и АКПЖ, осложненная миокардитом. Очевидно, данная классификация объединила в группу АКПЖ слишком широкий круг заболеваний с различной генетической природой, что, вероятно, и обусловило отсутствие интереса клиницистов к ее применению на практике.

В чем заключается сложность разработки клинической классификации АКПЖ? Заболевание, как показал и наш опыт, не является столь уж редким — есть ряд крупных регистров, включающих в себя больных с АКПЖ и их родственников: Johns Hopkins University ARVD/C Registry (n=511) в США [17], регистр в Нидерландах (Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands, n=490) [17], итальянский регистр (University of Pavia, n=301) [18]. Тем не менее, в крупных регистрах, дающих интегральное представление о заболевании, сложно отследить течение болезни у каждого конкретного пациента, это было сделано в настоящей работе на относительно небольшом количестве больных.

Частота выявления патогенных мутаций составила на сегодня 28%, что позволило провести некоторые параллели с клиникой и оценить возможный вклад генетических факторов в формирование той или иной клинической формы. В частности, отмечена корреляция мутаций в наиболее типичном для АКПЖ гене (*PKP2*) с наиболее типичной ее формой (развернутой аритмической). Для пациентов с латентной аритмической формой оказались характерны мутации в нетипичных для АКПЖ “аритмогенных” генах (*SCN5A*, *FLNC*), в то время как у больных с прогрессирующей ХСН, НКМ и вовлечением ЛЖ выявлялись мутации в генах *DSP*, *DSG* и даже в саркомерных генах (*MYH7*, *MyBPC3*). Эти данные подтверждаются и другими авторами [17, 19-21].

Наряду с этим, в настоящей работе специально проанализирован вклад миокардита в формирование клинической картины АКПЖ. Лимфоцитарная инфильтрация, которая встречается у многих пациентов с АКПЖ, в течение долгого времени считалась вторичным (иммунным?) феноменом. При бивентрикулярной форме частота выявления инфильтратов достигает 50% [22]. Относительно недавно выдвинута концепция миокардита как “горячей фазы” АКПЖ [23]. Частоту развития этой фазы при АКПЖ оценивают на уровне 3,5%, а в качестве генетической основы такого варианта течения АКПЖ рассматривают мутации в генах *DSP* и *LDB3* [24]. Некоторые авторы пишут даже о 60%-ной трансформации острого миокардита в АКПЖ [25]. Более редкое обнаружение инфильтрации при бивентрикулярном поражении (44%), чем при изолированном поражении ПЖ (83%) или ЛЖ (74%),

рассматривают как более позднюю фазу АКПЖ со стиханием активности миокардита [26]. Ни при одном другом генетическом заболевании миокарда взаимоотношения с миокардитом не носят столь интригующего характера.

Однако эти данные удивительным образом не находят практически никакого выхода ни в диагностике, ни в лечении АКПЖ. В представленной работе миокардит выявлен у 70,4% больных с АКПЖ (у 74% при латентной аритмической форме, у 36,4% при развернутой аритмической форме, у 87,5% как при АКПЖ с прогрессирующей ХСН, так и при АКПЖ в сочетании с НКМ). Миокардит у этих пациентов может носить как первичный (в т.ч. вирусный в 21,1% случаев), так и вторичный (аутоиммунный) характер. Очевидна наибольшая значимость миокардита при латентной аритмической форме, где он играет роль в проявлении не очень “жестких”, не вполне типичных мутаций, и прогрессирующей ХСН. Важно подчеркнуть, что у целого ряда больных одновременно выявлены как патогенные мутации, так и признаки миокардита (в т.ч. морфологические). И эти данные дают основания для дифференцированного подхода к лечению.

Наконец, требует обсуждения возможность перехода от одной клинической формы к другой. Можно было предположить, что предложенные клинические формы (особенно первые три) являются последовательными стадиями заболевания, а переход к следующей форме — всего лишь вопрос времени. Частота развития ХСН при АКПЖ по разным данным составляет от 4 до 49% [27], явления ХСН достигают своего пика к 40-50 годам, хотя возможен и гораздо более ранний дебют [28]. Встречаются пациенты как с практически бессимптомным течением, так и с тяжелой бивентрикулярной ХСН в молодом возрасте [29]. В нашей когорте отмечена лишь слабая корреляция функционального класса ХСН с возрастом ($R=0,28$, $p=0,037$), развернутая ХСН диагностирована лишь у 8 (14,5%) больных.

При наблюдении за когортой пациентов было отмечено, что перехода от одной клинической формы к другой не происходит. В течение всего срока наблюдения ни у одного пациента с латентной аритмической формой не появилось устойчивой ЖТ, равно, как ни у кого из пациентов с аритмическими формами не развилось клинически значимых симптомов ХСН. Можно предположить, что часть больных с другими формами наблюдалась недостаточно долго, однако двум пациентам с развернутой аритмической формой уже >70 лет. Хотя средний воз-

раст больных в группе с прогрессирующей ХСН всё же несколько выше, чем в других группах, среди них есть 3 пациента <35 лет, у остальных больных в анамнезе отсутствует период, когда они могли быть отнесены к “аритмическим” формам.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Так, необходимо принять во внимание, что стабильность клинических форм зафиксирована именно у 54 пациентов в когорте и, возможно, срок наблюдения, отсчитанный от дебюта заболевания до последнего контакта с пациентом (6,5 [2,9; 10,3] лет), может быть недостаточно длительным для однозначного вывода о стабильности форм. Вновь подчеркнем, что развитие той или иной формы определялось взаимодействием генетической основы болезни и миокардита — по крайней мере, первый из этих компонентов стабилен, однако второй присоединяется в течение жизни, и может стать как фактором прогрессирования (в отсутствии лечения), так и точкой приложения терапии.

Заключение

В результате анализа клинического течения заболевания выделены 4 стабильные во времени клинические формы АКПЖ, не склонные к взаимному переходу: латентная аритмическая форма (50% пациентов), развернутая аритмическая форма (20%), АКПЖ с прогрессирующей ХСН (15%) и АКПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ (15%). Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АКПЖ высока и составила 70,4% (74% при латентной, 36,4% при развернутой аритмической форме, 87,5% при АКПЖ с ХСН и в 87,5% при АКПЖ с некомпактным миокардом). Миокардит при АКПЖ может иметь как первичную (в т.ч. вирусную в 21,1%), так и вторичную, аутоиммунную, природу. Всем пациентам с АКПЖ необходимо активно исключать сопутствующий миокардит. Вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме, напротив, преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен.

Отношения и деятельность. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Литература/References

- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36:3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
- Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses. *Circulation*. 1998;97:1532-5. doi:10.1161/01.CIR.97.16.1532.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. *Reentrant Arrhythmias*, Ed. by H. E. Kulbertus Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977:334-50.
- Campuzano O, Alcalde M, Allegue C, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2013;50:280-9. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101523.
- Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F, et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 case. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995;88(7):973-9. ISSN: 0003-9683.
- Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):655-64. doi:10.1016/0735-1097(94)00433-Q.
- Rizzo S, Pilichou K, Thiene G, et al. The changing spectrum of arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. *Cell Tissue Res*. 2012;348(2):319-23. doi:10.1007/s00441-012-1402-z.
- Blagova OV, Nedostup AV, Morozova NS, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: polymorphism of clinical manifestations. *Kardiologiya*. 2012;52(4):85-94. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология*. 2012;52(4):85-94.
- Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13. doi:10.1161/01.CIR.82.2.507.
- Jenni R, Oechslin E, van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):91-100. doi:10.1016/S0894-7317(03)00514-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (MPS). *Medical Genetics*. 2017;16(7):4-17. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4-17.
- Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy examination: a non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic archive*. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
- Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
- Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Col Cardiol*. 2016;68(23):2540-50. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.951.
- Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1686-95. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026.
- Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. doi:10.1093/eurheartj/ehu509.
- Orgeron GM, James CA, Riele AT, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006242. doi:10.1161/JAHA.117.006242.
- Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1077-83. doi:10.1136/jclinpath-2012-201022.
- Patrianakos AP, Protonotarios N, Nyktari E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the "hot phase" of the disease? *Int J Cardiol*. 2012;157(2):e26-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.017.
- Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):766-73. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
- Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-68. doi:10.1016/j.acvd.2009.04.010.
- Tavora F, Zhang M, Franco M, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*. 2012;43(4):592-6. doi:10.1016/j.humpath.2011.06.014.
- Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003819. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819.
- Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol*. 1999;88(8):550-4. PMID: 10506390.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.

Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом

Осипова О. А.¹, Головин А. И.¹, Белоусова О. Н.¹, Землянский О. А.¹, Голивец Т. П.¹, Константинов С. Л.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Белгород, Россия

Цель. Изучить возраст-ассоциированные особенности концентрации маркеров фиброза и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в момент манифестации.

Материал и методы. Обследовано 140 больных ОКСпST в момент манифестации. В зависимости от возраста больные были разделены на группы: 42 человека — среднего возраста, 50 — пожилого, 48 — старческого. Контрольную группу (КГ) составили 20 человек без сердечно-сосудистой патологии. Уровень металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), MCP-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка проведена с использованием программного обеспечения «MATLAB 2020».

Результаты. Установлено, что у больных ОКСпST в момент манифестации уровень ММП-9 у больных в среднем возрасте выше, чем в КГ в 2,9 раза ($p < 0,001$), пожилым — в 4,1 раза ($p < 0,001$), старческом — в 6 раз ($p < 0,001$). Обнаружена сильная прямая связь между возрастом и уровнем ММП-9 ($r = 0,86088$, $p < 0,001$). Уровень ТИМП-1 был выше у всех больных ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, выявлена сильная прямая взаимосвязь между уровнем ММП-9 и ТИМП-1 ($r = 0,7801$; $p < 0,01$). Соотношение ММП-9/ТИМП-1 было выше в группе лиц среднего возраста на 85,7% ($p < 0,05$), пожилого — в 1,2 раза ($p < 0,001$), старческого — в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с КГ. MCP-1 был повышен во всех возрастных группах ($p < 0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем MCP-1 и ММП-9 ($r = 0,726$, $p < 0,001$).

Заключение. У больных ОКСпST в момент манифестации выявлено возраст-ассоциированное увеличение по сравнению с контро-

лем концентрации ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1, что свидетельствует о преобладании маркера деградации межклеточного матрикса у больных с ОКС, при этом повышение уровня ММП-9, возможно, индуцировано хемокином MCP-1.

Ключевые слова: маркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений Григоренко Н. В. и Мережку А. А. за помощь в создании текста данной статьи.

Поступила 05/07-2021

Рецензия получена 07/07-2021

Принята к публикации 15/07-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Голивец Т. П., Константинов С. Л. Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2985. doi:10.15829/1728-8800-2021-2985

Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome

Osipova O. A.¹, Golovin A. I.¹, Belousova O. N.¹, Zemlyansky O. A.¹, Golivets T. P.¹, Konstantinov S. L.²

¹National Research University "Belgorod State University". Belgorod; ²St. Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital. Belgorod, Russia

Aim. To study age-related specifics of the concentration of fibrosis markers and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS).

Material and methods. A total of 140 STE-ACS patients were examined. Depending on the age, participants were divided into following groups: middle age — 42 patients, elderly — 50 patients, senile — 48 patients. The control group (CG) consisted of 20 people

without cardiovascular disease. The level of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), MCP-1 was determined by enzyme immunoassay. Statistical processing was carried out using the MATLAB 2020 software.

Results. It was found that in STE-ACS patients, the MMP-9 level in middle-aged patients is 2.9 times higher than in the CG ($p < 0,001$), elderly — 4.1 times ($p < 0,001$), senile — 6 times ($p < 0,001$). A strong

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: 8 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Головин А. И. — аспирант 2 курса Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2722-7702, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Землянский О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-9946-3675, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Константинов С. Л. — зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0001-8876-0343].

direct relationship was found between age and MMP-9 level ($r=0,86088$, $p<0,001$). The TIMP-1 level was higher in all patients ($p<0,05$) compared with CG. A strong direct relationship was found between levels of MMP-9 and TIMP-1 ($r=0,7801$; $p<0,01$). The MMP-9/TIMP-1 ratio was higher in the group of middle-aged people by 85,7% ($p<0,05$), elderly — 1,2 times ($p<0,001$), senile — 2,3 times ($p<0,001$) compared to CG. MCP-1 was elevated in all age groups ($p<0,001$). A direct correlation was found between levels of MCP-1 and MMP-9 ($r=0,726$, $p<0,001$).

Conclusion. In STE-ACS patients, an age-associated increase in concentrations of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio was found in comparison with CG, which indicates the predominance of intercellular matrix degradation marker in patients with ACS. At the same time, MMP-9 increase is possibly induced by MCP-1.

Keywords: myocardial fibrosis markers, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, monocyte chemotactic protein-1, ST-segment elevation acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Department of Foreign Languages and Professional Communication

of the Institute of Cross-cultural Communications and International Relations N.V. Grigorenko and A.A. Merezko for help in creating the text.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Golovin A. I. ORCID: 0000-0002-2722-7702, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Zemlyansky O. A. ORCID: 0000-0002-9946-3675, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 05/07-2021

Revision Received: 07/07-2021

Accepted: 15/07-2021

For citation: Osipova O. A., Golovin A. I., Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Golivets T. P., Konstantinov S. L. Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2985. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2985

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — контрольная группа, ММП — матриксные металлопротеиназы, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1).

Введение

Последние достижения в исследованиях патологии сердечно-сосудистой системы позволили по-новому взглянуть на процессы, участвующие в патогенезе острых коронарных синдромов (ОКС). Многочисленные данные свидетельствуют о том, что атеросклероз индуцирует механизмы фиброза миокарда [1-3] и оказывает дополнительное прямое влияние на его патогенез [4]. Установлено, что белками дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) являются матриксные металлопротеиназы (ММП), при этом повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови связано с разрывом АСБ [5] и развитием ОКС [6, 7]. ММП-9 способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, в последующем влияя на постинфарктное ремоделирование миокарда. При этом активность ММП-9 в значительной мере определяется влиянием специфического тканевого ингибитора ММП-1 (ТИМП-1) [8], а ингибирование протеолитической активности ММП осуществляется путем связывания ТИМП-1 с активным доменом фермента. Баланс между ММП и ТИМП-1 определяет фактическую активность ММП и контролирует деградацию внеклеточного матрикса. При патологических состояниях, таких как ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСnST), активность ММП увеличивается, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса, который провоцирует развитие фиброза в миокарде, увеличение жесткости миокарда, диастолическую дисфункцию, электрическую нестабильность, как

следствие — ремоделирование сердца и прогрессирование систолической сердечной недостаточности [9, 10]. В настоящее время исследования направлены на поиск возможного влияния фармакотерапии на маркеры (ключевые звенья) фиброза, и, соответственно на попытки блокировать механизмы прогрессирования ишемической хронической сердечной недостаточности [2, 11].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что разные хемокины, продуцируются и в АСБ, и могут играть активную роль как в атерогенезе, так и в дестабилизации бляшек. Одним из представителей большого семейства хемотактических цитокинов является моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1). Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что MCP-1 активно экспрессируется в АСБ [12]. При инфаркте миокарда (ИМ) MCP-1 способствует привлечению мононуклеарных клеток, изменяя при этом фенотип моноцитов и лимфоцитов. Продукция MCP-1 индуцируется в зоне ИМ, где этот хемокин играет важную роль в заживлении некротизированной зоны миокарда, формировании интрамурального фиброза миокарда и постинфарктном ремоделировании. Установлено, что хемокины индуцируют синтез ММП-9, которая участвует в деградации матрикса [13]. В Dallas Heart Study у больных с субклиническим коронарным атеросклерозом в возрасте ≥ 65 лет уровни MCP-1 в плазме были связаны с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как: пожилой возраст, принадлежность к белой расе,

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов во время манифестации ОКСпСТ в сравнении с КГ

Показатели, ед. изм.	КГ, n=20	Пациенты среднего возраста, n=42	Пациенты пожилого возраста, n=50	Пациенты старческого возраста, n=48
	1	2	3	4
Мужчины/женщины, n (%)	16 (80)/4 (20)	34 (81)/8 (19)	39 (78)/11 (22)	40 (83)/8 (17)
Средний возраст, лет	51±6	52±4	70±3	82±3
АГ в анамнезе, n (%)	14 (70)	31 (74)	36 (72)	33 (69)
АО, n (%)	3 (15)	7 (17)	8 (16)	7 (15)
ИМТ, кг/м ²	25,4 [23,3;26,7]	28,3 [25,2;30,1]	27,7 [24,3;30,4]	26,7 [25,2;29,7]
Глюкоза, ммоль/л	4,1 [3,4;5,3]	8,4 [4,5;14,6]**	8,9 [5,2;16,5]**	9,9 [6,2;17,1]**
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,5;1,6]	1,8 [0,6;4,3]	1,2 [0,4;3,2]	1,3 [0,5;3,5]
ЛНП, ммоль/л	2,2 [1,8;2,4]	3,5 [2,9;3,8]	3,4 [3,0;4,1]	3,2 [2,8;4,0]
Многососудистое поражение, %	-	25,9	38,6*	40,0*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ТГ — триглицериды, ЛНП — липопротеины низкой плотности, * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — между группами больных.

Таблица 2

Концентрация ММП-9, ТИМП-1, МСР-1 у пациентов с ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов (Ме [LQ; UQ])

Показатели, ед. изм.	КГ, n=20	Пациенты среднего возраста, n=42	Пациенты пожилого возраста, n=50	Пациенты старческого возраста, n=48
	1	2	3	4
ММП-9, нг/мл	36,3 [9,6;87,0]	141,3 [74,2;214,4]	184,4 [90,3;240,6]	253,3 [190,3;300,5]
p	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$			
ТИМП-1, пг/мл	175,4 [155,2;192,3]	360,8 [254,1;433,2]	394,4 [275,0;509,3]	361,2 [231,7;473,5]
p	$p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$			
ММП-9/ТИМП-1	0,21 [0,06;0,45]	0,39 [0,29;0,49]	0,47 [0,34;0,58]	0,70 [0,44;0,49]
p	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$, $p_{1-4} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$			
МСР-1, пг/мл	59,7 [31,2;70,4]	100,3 [80,3;124,6]	130,5 [107,1;163,2]	153,1 [118,7;189,3]
p	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,01$, $p_{3-4} < 0,05$			

семейный анамнез ишемической болезни сердца, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [14]. В экспериментальных исследованиях на животных установлена связь уровня МСР-1 с возрастом [15].

Цель исследования — изучить возраст-ассоциированные особенности концентрации маркеров фиброза и МСР-1 у больных ОКСпСТ в момент манифестации.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения № 2 палат реанимации и интенсивной терапии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород в 2018–2020 гг. Включено 160 человек, из которых 140 больных ОКСпСТ в возрасте 45–83 лет. ОКСпСТ диагностирован на основании, как минимум, двух критериев, подъем сегмента ST в двух и более смежных отведениях электрокардиограммы, повышение кардиоспецифических ферментов, зоны нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии. Больные ОКСпСТ разделены на 3 группы

в зависимости от возраста по классификации возрастов Всемирной организации здравоохранения. Возрастные критерии формирования групп: средний возраст — 45–59 лет, пожилой возраст — 60–74 лет, старческий возраст — 75–90 лет. В исследовании 42 пациента среднего возраста (средний возраст больных в группе составил 52±4 года), 50 пациентов пожилого возраста (средний возраст 70±3 года), 48 — старческого (средний возраст 82±3 года). Контрольную группу (КГ) из 20 человек составили пациенты 45–59 лет (средний возраст 51±6 лет) без ОКСпСТ. Сбор научных данных для статистической обработки проходил с соблюдением этических норм, с подписанием формы информированного согласия на участие в диссертационном клиническом исследовании. В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп больных ОКСпСТ среднего, пожилого и старческого возрастов и больных КГ.

В исследование не включались пациенты: с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями; с хроническими заболеваниями в стадии обострения; с острой и хронической почечной недостаточностью; с тяжелой анемией; с критическими стеноза-

ми митрального и аортального клапанов; с врожденными пороками сердца, патологией перикарда, кардиомиопатией; с перенесенными оперативными вмешательствами в ближайшие 6 мес.

Пациенты обследованы до проведения реперфузионного лечения (при поступлении в блок интенсивной терапии кардиологического отделения № 2) в течение первых двух часов после постановки диагноза ОКСнСТ. Определение концентрации ММП-9, ТИМП-1, МСР-1 проводилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием высокочувствительных наборов High sensitivity tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (H) (ELISA Kit, США), Human MMP-9 (ELISA Kit, США), МСР-1 (МСР-1-ИФА-БЕСТ, Россия).

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере с использованием программного обеспечения "MATLAB 2020". Непрерывные количественные значения представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее выборочное, σ — среднее квадратичное отклонение), количественные показатели представлены в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Сравнение групп проводилось с помощью непараметрических критериев для двух независимых выборок — Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Корреляционный анализ количественных величин проводили вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Показатели концентрации маркеров фиброза ММП-9, ТИМП-1, их отношение друг к другу и МСР-1 представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных выявлены значимые различия в концентрации ММП-9 у пациентов при развитии ИМ. По сравнению с КГ у пациентов среднего возраста уровень ММП-9 был повышен в 2,9 раза ($p < 0,001$), пожилого возраста — в 4 раза ($p < 0,001$), старческого возраста — в 6 раз ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных пожилого возраста уровень ММП-9 был выше, чем в группе среднего возраста на 30,5% ($p < 0,05$), а у пациентов старческого возраста по сравнению с группой больных пожилого возраста на 37,4% ($p < 0,05$).

В настоящей работе установлена достоверная положительная корреляция между уровнем маркера ММП-9 и возрастом больных ОКСнСТ, определена прямая сильная взаимосвязь ($r = 0,86088$; $p < 0,001$) (рисунок 1).

Анализ результатов содержания ТИМП-1 у пациентов с ОКСнСТ в зависимости от возраста показал, что у всех больных его уровень был статистически значимо повышен по сравнению с показателями КГ ($p < 0,001$). При этом в группе пожилого возраста он был выше концентрации группы среднего возраста на 37% ($p < 0,05$), но достоверно ниже показателей группы старческого возраста на 13,5% ($p < 0,05$).

В работе установлена достоверная положительная корреляция, прямая сильная взаимосвязь

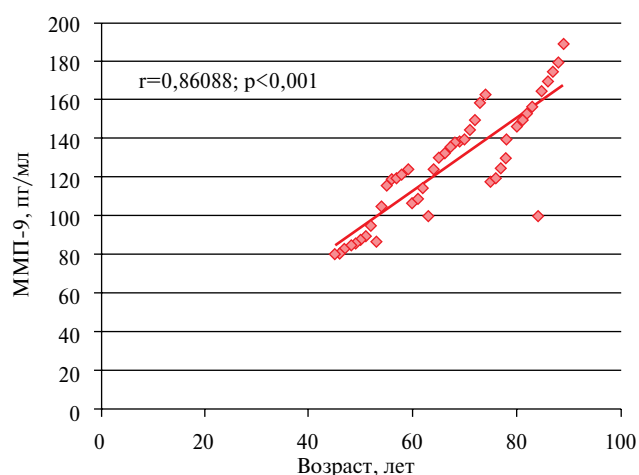


Рис. 1 Корреляционная связь уровня ММП-9 и возраста у больных ОКСнСТ.

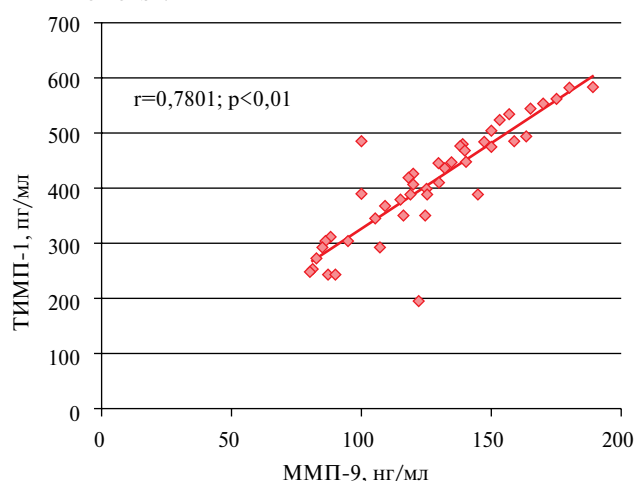


Рис. 2 Корреляционная связь уровней ММП-9 и ТИМП-1 у больных ОКСнСТ.

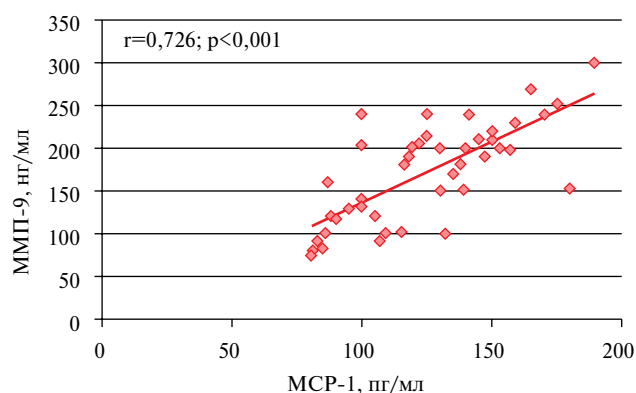


Рис. 3 Корреляционная связь уровней ММП-9 и МСР-1 у больных ОКСнСТ.

($r = 0,7801$; $p < 0,01$) между уровнями маркеров ММП-9 и ТИМП-1 у больных ОКСнСТ в момент манифестации (рисунок 2).

Таким образом, у больных в момент манифестации ОКСнСТ в ответ на выделение маркера фиброза миокарда ММП-9 существенно нарастает экспрессия ТИМП-1. При этом соотношение по-

казателей ММП-9/ТИМП-1, которое используется для оценки баланса между синтезом ММП и их ингибитора, значительно превышало показатели КГ в группах среднего, пожилого и старческого возраста больных ОКСпСТ на 85,7% ($p < 0,05$), в 1,2 раза ($p < 0,001$) и в 2,3 раза ($p < 0,001$), соответственно.

Что касается уровня хемокина МСР-1, следует отметить, что в зависимости от увеличения возраста больных, в представленной работе установлено достоверное изменение. Отмечается более высокое, чем в КГ содержание МСР-1 у пациентов при наличии ОКСпСТ во всех возрастных группах ($p < 0,001$). При этом определена прямая корреляционная зависимость уровней МСР-1 и ММП-9 ($r = 0,726$, $p < 0,001$) (рисунок 3).

Обсуждение

ММП регулируют активность других протеиназ, факторов роста, хемокинов, а также опосредуют миграцию, дифференцировку, пролиферацию гладкомышечных клеток, при этом играя критическую роль в ремоделировании межклеточного матрикса посредством протеолитической деградации его компонентов. Известна важная роль ММП-9 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в связи с ее экспрессией фибробластами и эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами, макрофагами и нейтрофилами [16]. ММП-9 принадлежат к желатиназам, и способствуют связыванию желатина и коллагена. Проведенные исследования показывают, что повышение уровня ММП-9 ассоциируется с увеличением нестабильности АСБ, а также разрыву уязвимых АСБ [17–19]. В настоящем исследовании доказана выраженная экспрессия ММП-9 у больных ОКСпСТ в момент манифестации, до проведения чрескожного коронарного вмешательства. Это согласуется с работами, показавшими, что избыточная экспрессия ММП-9 способствует подавлению заживления некроза миокарда [20]. Активность ММП-9 контролируется как посредством неактивных зимогенов, так и активных эндогенных ингибиторов [19]. Сложная система перекрестной активации ММП способна разрушить межклеточный матрикс, если жесткая регуляция ММП нарушена. ТИМП-1 регулирует активность ММП-9, образуя плотный стехиометрический комплекс в соотношении 1:1 [21].

Старение сердца представляет собой снижение функции сердца и ремоделирование миокарда. Этот процесс включает в себя снижение числа кардиомиоцитов, гипертрофию оставшихся кардиомиоцитов, пролиферацию сердечных фибробластов и накопление коллагена. Прогрессирующий фиброз является отличительным признаком старе-

ния сердца [22, 23]. Следовательно, профибротические механизмы явно усиливаются в связи со старением. В патологических условиях повышенная экспрессия ММП, недостаточно контролируемая ТИМП-1, приводит к ремоделированию сердечно-сосудистой системы и развитию фиброза [24]. В настоящей работе установлено, что соотношение показателей ММП-9/ТИМП-1 у больных ОКСпСТ значительно превышало показатели КГ и было тем выше, чем старше были пациенты. Нарушение регуляции ММП может влиять на многие физиологические процессы, такие как ангиогенез, ремоделирование сердечно-сосудистой системы, регуляция роста и гибели клеток и заживление ран [25, 26].

Установлена роль хемокина МСР-1 в раннем заживлении миокарда и позднем ремоделировании [27]. Однако на сегодня отсутствуют исследования, направленные на изучение роли МСР-1 в патогенетических механизмах деструкции межклеточного матрикса при ОКСпСТ в зависимости от возраста больных. В настоящем исследовании получены данные о том, что повышение уровня содержания МСР-1 связано с увеличением ММП-9, и, возможно, свидетельствует о хемокиновой синергии продукции маркеров фиброза. Особый интерес представляют дальнейшие исследования по изучению влияния успешного чрескожного коронарного вмешательства и длительной фармакотерапии на уровень маркеров воспаления, фиброза и ремоделирование миокарда у пациентов разных возрастных групп.

Заключение

Получены данные об особенностях в разных возрастных группах патогенетических механизмов ОКСпСТ в момент манифестации, таких как концентрации маркеров фиброза миокарда (ММП-9, ТИМП-1, их соотношения ММП-9/ТИМП-1), а также маркера воспаления (МСР-1) и их взаимосвязи. Блокада данных механизмов, которые в последующем регулируют ремоделирование миокарда, может стать одним из перспективных направлений в стратегии изучения персонализированной фармакотерапии у больных ОКСпСТ.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений Григоренко Н. В. и Мережко А. А. за помощь в создании текста данной статьи.

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

Литература/References

- Gach O, El HZ, Lancellotti P. Acute coronary syndrome. Rev Med Liege. 2018;73(5-6):243-50.
- Osipova OA, Gosteva EV, Chefranov ZYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older

- patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
3. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2019;4;124(1):150-60. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.
4. Osipova OA, Nagibina AI, Komisov AA, et al. Pathomorphological mechanisms for regulation of myocardial fibrosis formation in patients with chronic heart failure with underlying ischemic heart disease. *J Heart Failure*. 2016;5(98):357-64. (In Russ.) Осипова О.А., Нагибина А.И., Комисов А.А. и др. Патоморфологические механизмы регуляции образования миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Журнал сердечной недостаточности. 2016;5(98):357-64. doi:10.18087/RHFJ.2016.5.2137.
5. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: are we looking for the impossible? *Biomolecules*. 2021;11(6):881. doi:10.3390/biom11060881.
6. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 diagnostics, prognostics, and activation in acute coronary. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(3):210-20. doi:10.1007/s12265-018-9789-x.
7. Lahdentausta L, Sorsa T, Pesonen E, Pussinen P. The use of serum MMP-9 and TIMP-1 in acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(6):526-27. doi:10.1007/s12265-018-9833-x.
8. Freitas IA, Lima NA, Silva GBD Jr, et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(11):667-72. doi:10.1016/j.repc.2020.05.010.
9. Osipova OA, Plaksina KG, Komiksov AA, et al. Pathogenetic mechanisms of the involvement of the intercellular matrix of the myocardium in the remodeling of the heart in patients with chronic heart failure. *Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015;22(219):18-25. (In Russ.) Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А. и др. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015;22(219):18-25.
10. Krebber MM, van Dijk CGM, Vernooij RWM, et al. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Extracellular Matrix Remodeling during Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6742. doi:10.3390/ijms21186742.
11. Osipova OA, Gosteva EV, Ilnitsky AN, et al. Effect of pharmacotherapy on collagen metabolism in elderly patients with heart failure and intermediate ejection fraction. *Advances in gerontology*. 2020;33(5):956-63. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Ильницкий А.Н., и др. Влияние фармакотерапии на обмен коллагена у больных старческого возраста с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса. Успехи геронтологии. 2020;33(5):956-63. doi:10.34922/AE.2020.33.5.018.
12. Franco-Peláez JA, Martín-Reyes R, Pello-Lázaro AM, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Is an Independent Predictor of Coronary Artery Ectasia in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(9):3-37. doi:10.3390/jcm9093037.
13. Rajani SF, Imani A, Faghihi M, et al. Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol*. 2019;847:61-71. doi:10.1016/j.ejphar.2019.01.023.
14. Gregg LP, Tio MC, Li X, et al. Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2018;47(6):395-405. doi:10.1159/000488806.
15. Spinetti G, Wang M, Monticone R, et al. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1397-402. doi:10.1161/01.ATV.0000134529.65173.08.
16. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
17. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, et al. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? *Biomolecules*. 2020;10(1):154. doi:10.3390/biom10010154.
18. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis*. 2000;150:245-53. doi:10.1016/S0021-9150(99)00371-8.
19. Eckhard U, Huesgen PF, Schilling O, et al. Active site specificity profiling of the matrix metalloproteinase family: Proteomic identification of 4300 cleavage sites by nine MMPs explored with structural and synthetic peptide cleavage analyses. *Matrix Biol*. 2016;49:37-60. doi:10.1016/j.matbio.2015.09.003.
20. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med*. 2015;7(286):286. doi:10.1126/scitranslmed.3010658.
21. Jackson HW, Defamie V, Waterhouse P, Khokha R. TIMPs: Versatile extracellular regulators in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(1):38-53. doi:10.1038/nrc.2016.115.
22. Antonov IB, Kozlov KL, Pal'tseva EM, et al. Matrix Metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and Their Inhibitor TIMP-1 as Markers of Dilated Cardiomyopathy in Patients of Different Age. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(4):550-3. doi:10.1007/s10517-018-4030-0.
23. Ivey MJ, Talloquist MD. Defining the Cardiac Fibroblast. *Circ J*. 2016;80(11):2269-76. doi:10.1253/circj.CJ-16-1003.
24. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002.
25. Ferretti G, Bacchetti T, Banach M, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma MMP-3, MMP-9, and TIMP-1 Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Angiology*. 2017;68(10):850-62. doi:10.1177/0003319716688301.
26. Jobin PG, Butler GS, Overall CM. New intracellular activities of matrix metalloproteinases shine in the moonlight. *Biochim. Biophys. Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11):2043-55. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.05.013.1864.
27. Hofbauer TM, Ondracek AS, Mangold A, et al. Neutrophil extracellular traps induce MCP-1 at the culprit site in ST-segment elevation myocardial infarction. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:564169. doi:10.3389/fcell.2020.564169.

Консультирование пациента, злоупотребляющего алкоголем

Максимова Ж. В., Максимов Д. М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Екатеринбург, Россия

Злоупотребление алкоголем представляет собой регулярное или эпизодическое употребление алкогольных напитков, которое может вызвать неблагоприятные медико-социальные последствия при отсутствии признаков зависимости. В Российской Федерации 35% населения регулярно употребляют спиртосодержащие напитки в очень высоких (ударных) дозах. При этом злоупотребление часто остается нераспознанным или не считается отклонением от здорового поведения, хотя именно оно является причиной массовой распространенности алкоголь-ассоциированных проблем физического и психического здоровья, а также социального функционирования. Улучшить ситуацию можно, в т.ч. с помощью раннего выявления и эффективного поведенческого консультирования, особенно в первичном медицинском звене. Всемирная организация здравоохранения рекомендует пятиступенчатый подход по выявлению и коррекции злоупотребления алкоголем:

- выявить уровень употребления алкоголя с помощью вопросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test);
- рекомендовать сократить употребление алкоголя;
- оценить готовность и препятствия к отказу или сокращению;
- помочь пациенту в выработке мотиваций;
- продолжить наблюдение и поддержку на последующих визитах.

Консультирование по снижению употребления алкоголя проводится в партнерской, неосуждающей манере, в рамках обычного врачебного приема по любому другому заболеванию. Содержание

консультирования зависит от мотивации собеседника. У колеблющихся пациентов, которые не уверены в целесообразности или в своей способности сократить употребление алкоголя, проводится так называемое мотивационное собеседование, которое в неконфронтационной манере позволяет пациенту высказаться по этой проблеме и помогает скорректировать нездоровые поведенческие установки. Настоящая статья представляет собой рекомендацию для медицинских работников по методике краткого профилактического консультирования пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем, скрининг, краткое профилактическое консультирование, мотивационное собеседование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/01-2021

Рецензия получена 25/01-2021

Принята к публикации 05/05-2021



Для цитирования: Максимова Ж. В., Максимов Д. М. Консультирование пациента, злоупотребляющего алкоголем. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2782. doi:10.15829/1728-8800-2021-2782

Counseling an alcohol abuse patient

Maksimova Zh. V., Maksimov D. M.

Ural State Medical University. Yekaterinburg, Russia

Alcohol abuse is the regular or episodic alcohol consumption that can cause adverse medical and social consequences without signs of dependence. In Russia, 35% of the population regularly consume alcoholic drinks in very high doses. At the same time, abuse often remains undiagnosed or is not considered a medical problem. However, it is precisely this that causes the massive prevalence of alcohol-related physical and mental health problems, as well as social functioning. The situation can be improved, including through early detection and effective behavioral counseling, especially in primary health care. The World Health Organization recommends a five-step approach to identify and correct alcohol abuse:

- identify the alcohol consumption level using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT);
- recommend decreasing alcohol consumption;
- assess readiness and barriers to cessation or decrease of alcohol use;

- help the patient to develop motivations;
- continue monitoring and support on follow-up visits.

Behavioral counseling for alcohol abuse is provided in a non-judgmental manner as part of the routine medical appointment for any other medical condition. The content of the counseling depends on the motivation of a patient. For hesitant patients who are uncertain about the appropriateness or their ability to reduce alcohol use, a so-called motivational interviewing is conducted, which allows a patient to speak out about the problem and helps to correct unhealthy behaviors. This article is a guideline for health care professionals on brief preventive counseling for alcohol abuse patients.

Keywords: alcohol abuse, screening, brief preventive counseling, motivational interviewing.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: jannamd@yandex.ru

Тел.: +7 (904) 988-61-20

[Максимова Ж. В. * — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ORCID: 0000-0002-7924-7668, Максимов Д. М. — к.м.н., доцент кафедры профилактической, семейной и эстетической медицины, ORCID: 0000-0001-8525-2116].

Maksimova Zh. V.* ORCID: 0000-0002-7924-7668, Maksimov D. M. ORCID: 0000-0001-8525-2116.

*Corresponding author: jannamd@yandex.ru

Received: 22/01-2021

Revision Received: 25/01-2021

Accepted: 05/05-2021

For citation: Maksimova Zh. V., Maksimov D. M. Counseling an alcohol abuse patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2782. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2782

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КПК — краткое профилактическое консультирование, МС — мотивационное собеседование, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, AUDIT — Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT-C — Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption, RUS-AUDIT — Russian Alcohol Use Disorders Identification Test, RUS-AUDIT-S — Russian Alcohol Use Disorders Identification Test-Short.

Злоупотребление алкоголем наряду с табакокурением относится к ведущим устранимым причинам преждевременного развития заболеваний и преждевременной смерти, эта проблема особенно актуальна в странах со средними и высокими доходами населения. В Российской Федерации (РФ) алкоголь употребляют 58% населения, что в целом сопоставимо с Европейским регионом (60%). При этом в РФ существенно выше доля лиц, выпивающих высокие (ударные) дозы и крепкие спиртные напитки, выше и уровень употребления алкоголя на душу населения, особенно среди мужчин (11,7 л на человека в год). Эпизодическое употребление высоких доз алкоголя (≥ 60 г чистого алкоголя, по крайней мере, 1 раз в мес.) наблюдается у 35% населения России (48% мужчин и 24% женщин). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) серьезные последствия злоупотребления алкоголем (алкогольная зависимость и различные соматические заболевания) выявляются у каждого пятого жителя РФ и у каждого третьего мужчины [1]. По данным наркологической службы на 2019г в РФ зарегистрировано почти 1,5 млн пациентов с алкоголизмом, алкогольными психозами и другими пагубными последствиями употребления алкоголя [2].

При этом не алкоголизм, а именно злоупотребление алкоголем ответственно за большинство проблем физического и психического здоровья, а также социального функционирования. Ситуация осложняется тем, что лица, злоупотребляющие алкоголем, часто не осознают этого или скрывают подобный факт от медицинских работников, опасаясь социального осуждения или огласки. Отсутствие четких критериев злоупотребления, а также определенные социальные и гендерные стереотипы приема спиртных напитков приводят к тому, что вредное и опасное употребление алкоголя остается нераспознанным или не считается отклонением от здорового поведения. Также по формальным признакам злоупотребление алкоголем не является поводом для наркологической помощи, поэтому значительное число пациентов просто не попадают в поле зрения врачей. Кроме того, многие медицинские работники считают обсуждение во-

просов употребления алкоголя бесперспективным или требующим больших усилий и затрат времени. Другими препятствиями к проведению подобного консультирования могут быть загруженность врача, нехватка времени на приеме, а также отсутствие специальной подготовки и неуверенность в своей компетентности [3].

В то же время, существуют убедительные доказательства того, что даже короткое структурированное консультирование может быть эффективным, особенно если оно применяется систематически на разных уровнях оказания медицинской помощи: первичной, специализированной, амбулаторной или стационарной [4-6]. Любой повод для обращения в медицинское учреждение может быть использован как возможность диагностики и коррекции чрезмерного употребления алкоголя. Даже небольшое сокращение употребления алкоголя способно привести к значительному улучшению здоровья. Например, уменьшение среднесуточного потребления чистого алкоголя с 40 до 30 г ассоциируется со снижением риска рака полости рта на 48%, риска гипертонии у мужчин на 13%, а у женщин на 66% [7].

Для службы медицинской профилактики существуют хорошо разработанные методические руководства по консультированию лиц, злоупотребляющих алкоголем [8]. Тем не менее, одними лишь усилиями профилактической службы эту проблему не решить. Наиболее естественным и массовым способом охвата населения является обучение врачей всех специальностей базовым навыкам консультирования по снижению употребления алкоголя. Особенно это касается врачей первичного звена, которые нуждаются в простых и действенных рекомендациях в условиях ограниченного времени приема и большой лечебной нагрузки. При этом прикладной информации по этой проблеме для врачей широкого профиля не так много. Стоит отметить статью Дегтяревой Л. Н. и др. [9], в которой описана рекомендованная ВОЗ методика использования опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) для модификации поведения пациента при опасном и вредном употреблении алкоголя, но этой публикации

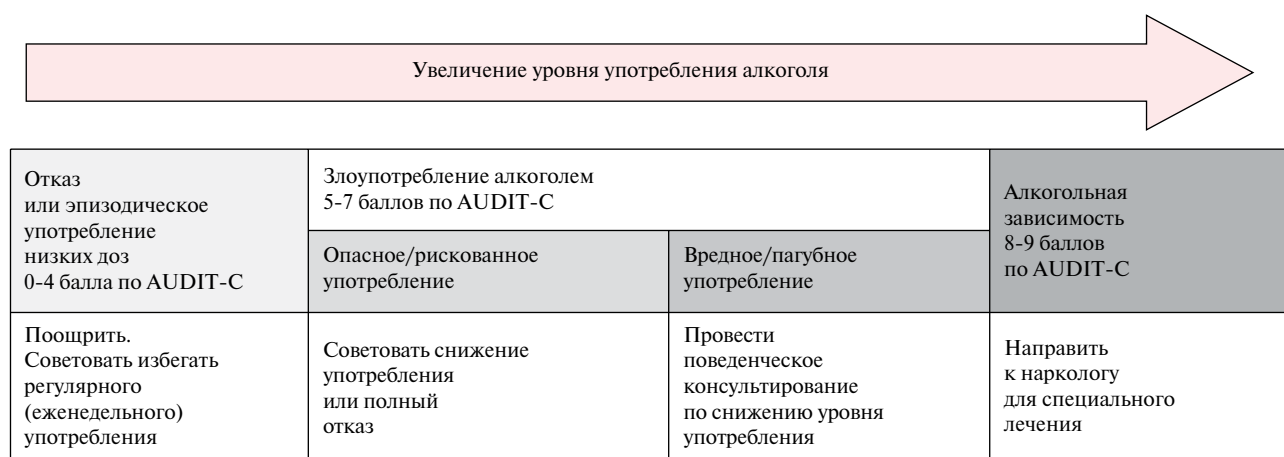


Рис. 1 Категории употребления алкоголя и тактика врача.

уже почти 10 лет. В 2017г под эгидой ВОЗ было издано пособие по обучению работников первичного звена краткому профилактическому консультированию (КПК) в отношении употребления алкоголя, доступное и в русскоязычной версии [10].

Цель настоящей статьи — предоставить медицинским работникам современные практические рекомендации по консультированию пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Уровни употребления алкоголя и ассоциированные риски

Уровень употребления алкоголя определяется количеством, крепостью и частотой приема алкогольных напитков. За единицу употребления принимается так называемая стандартная доза или порция, размер которой в разных странах различается. В РФ используется критерий дозы ВОЗ, составляющий 10 г или 12,7 мл 96% спирта [8, 11, 12]. Например, в 30 мл алкогольного напитка крепостью 40% содержится 1 стандартная порция, в бутылке объемом 700 мл — 22 порции; в бокале вина крепостью 14% и объемом 175 мл — 2 порции, в бутылке объемом 750 мл — 8,3 порции; в 500 мл пива крепостью 4,5% — 1,8 порции, в 330 мл пива или иного напитка крепостью 5% — 1,3 порции. Количество стандартных порций алкоголя в любом из напитков можно рассчитать по следующей формуле: число стандартных порций = объем (мл) × крепость (%) × 8/10000 [9]. Различные уровни употребления алкоголя, согласно рекомендациям ВОЗ, представлены на рисунке 1 [11].

Риски, связанные с употреблением алкоголя, определяются взаимосвязью дозы и ассоциированными с ней неблагоприятными медико-социальными последствиями. Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейского медицинского агентства, под низким уровнем риска подразумевается употребление не >20 г/сут. 96% спирта для женщин и 40 г/сут. 96%

спирта для мужчин [13], хотя в разных странах этот показатель варьирует от 10 до 42 г/сут. для женщин и от 10 до 56 г/сут. для мужчин [14]. В РФ подобных критериев не разработано, тем не менее, в российском руководстве по диспансеризации мужчинам <65 лет не рекомендуется превышать 3 порции в сут. и 15 порций в нед., а здоровым женщинам и мужчинам >65 лет — 2 порции в сут. и 10 порций в нед. [8].

В целом порог минимально приемлемого или допустимого уровня употребления алкоголя постоянно уменьшается. Появляются все новые доказательства, подтверждающие неблагоприятное влияние регулярного приема даже низких доз (≤ 1 порции в сут.), особенно это касается увеличения частоты онкологических заболеваний [15, 16]. Несмотря на имеющиеся данные о снижении риска ишемической болезни сердца при умеренном употреблении алкоголя (1-2 порции в сут.) [17], протективное влияние низких доз алкоголя на общую смертность не подтвердилось [18]. При этом минимальный вред для здоровья наблюдается при эпизодическом (не каждую нед.) приеме низких доз алкогольных напитков [19], а наименьший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зарегистрирован у лиц, совсем не употребляющих алкоголь [20]. В целом, с учетом последних научных данных для сохранения здоровья желателен либо полный отказ от алкоголя, либо эпизодический прием не >1 стандартной дозы.

Термин “злоупотребление алкоголем” в современной литературе подразумевает регулярное или эпизодическое употребление спиртных напитков, которое может вызвать неблагоприятные медико-социальные последствия при отсутствии признаков зависимости. ВОЗ выделяет два варианта злоупотребления алкоголем — рискованное (потенциально опасное для здоровья) и вредное [10, 11].

Опасным (рискованным) считается регулярное употребление алкоголя в любых количествах

или эпизодическое употребление высоких доз даже при отсутствии признаков неблагоприятного влияния алкоголя на организм. Например, даже у здорового человека эпизодическое употребление алкоголя (в течение одного дня или вечера) в больших количествах до состояния отчетливого опьянения может сопровождаться опасными девиациями поведения (вождение автомобиля в состоянии опьянения, антисоциальные и криминальные действия, насилие по отношению к членам семьи, рискованное половое поведение и пр.), а также острыми расстройствами здоровья (бытовые и производственные травмы, отравление алкоголем и его суррогатами, острые ССЗ, суицидальные попытки и пр.). Алкогольное опьянение или потеря контроля обычно возникают при употреблении мужчинами пяти, а женщинами четырех стандартных порций алкоголя в течение ~2 ч [21]. Частый (ежедневно или несколько раз в нед.) прием алкоголя даже в небольших количествах (10 стандартных порций в нед.) и при отсутствии явных признаков опьянения повышает риск поражения печени, некоторых видов рака и психологических расстройств, со временем может сопровождаться нарастанием толерантности к алкоголю с постепенным увеличением доз и развитием алкогольной зависимости [11].

Вредное (пагубное) употребление подразумевает наличие связанных с алкоголем стойких физических или психологических расстройств без признаков зависимости. Согласно федеральным рекомендациям по наркологии, оно определяется как “пагубное (с вредными последствиями) употребление алкоголя” с шифром F10.1 по Международной классификации болезней (МКБ)-10 [2]. Соматическими проявлениями пагубного употребления алкоголя могут быть артериальная гипертензия, кардиомиопатия (аритмии, расширение камер сердца, снижение сердечного выброса), гастрит, язвенная болезнь, панкреатит, поражение печени (гепатит, стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз), диарея, синдром мальабсорбции, анемия, кровотечения различной локализации, частые простуды, подверженность пневмониям, нарушения сердечного ритма (фибрилляция и трепетание предсердий), парестезии, онемение конечностей, невралгия, импотенция и бесплодие у мужчин, аменорея, спонтанный аборт у женщин [1]. Установлена причинно-следственная связь между употреблением алкоголя и развитием рака полости рта, глотки, гортани, пищевода, желудка, печени, толстой и прямой кишки, молочной железы у женщин [15, 16]. У женщин, как правило, при употреблении сопоставимых доз риски рака и цирроза печени выше, чем у мужчин. Психические последствия включают тревожное расстройство, депрессию и бессонницу. В главе “Психические расстройства, расстройства пове-

дения или нарушения развития нервной системы” 11-й редакции МКБ перечислены 11 психологических состояний, вызываемых алкоголем, варьирующих по степени тяжести и продолжительности, от однократного эпизода алкогольной интоксикации до пожизненных инвалидизирующих состояний, таких как слабоумие. Алкогольное опьянение может вызвать дисфорию, когнитивную дисфункцию, появление суицидальных мыслей. Вскоре после употребления любой дозы алкоголя риск попытки самоубийства повышается в 7 раз, после интенсивной алкоголизации он увеличивается до 37 раз [22]. Наличие алкогольного расстройства удваивает риск депрессии [23]. Показано, что уровень потребления алкоголя, превышающий 100 г/нед., приводит к сокращению продолжительности жизни [24].

Алкогольная зависимость устанавливается при наличии ≥ 3 признаков, наблюдающихся на протяжении предшествующего года: сильная непреодолимая потребность принять спиртное; неспособность контролировать употребление алкоголя; абстинентный синдром (тремор, потливость, тревога, тошнота и рвота, возбуждение, бессонница); толерантность к алкоголю; пренебрежение другими обязанностями из-за длительных периодов алкоголизации и последующего восстановления; употребление алкоголя, несмотря на наличие проблем со здоровьем [25].

Скрининг на злоупотребление алкоголем

В рамках первичной медицинской помощи рекомендуется проводить скрининг на злоупотребление алкоголем и КПК по снижению употребления алкоголя среди взрослых, включая беременных женщин [21, 26-29]. Сведения о количестве и частоте употребления алкоголя следует регистрировать в медицинской карте. Скрининг на злоупотребление алкоголем должен быть частью любого клинического обследования, но особенно важен среди следующих категорий пациентов [29]:

- беременные женщины (всех беременных и планирующих беременность женщин необходимо информировать о вредном воздействии алкоголя на плод; уровень алкоголя, безопасный при беременности, не установлен, поэтому беременным женщинам следует советовать полностью отказаться от употребления алкоголя);

- лица, склонные выпивать в больших количествах, например, курящие и молодые взрослые;

- лица, имеющие проблемы со здоровьем, которые могут быть вызваны алкоголизацией (аритмия, диспепсия, заболевания печени, депрессия и тревога, бессонница, травма и др.);

- лица с хроническими заболеваниями, которые трудно поддаются лечению (хроническая боль, диабет, желудочно-кишечные расстройства, депрессия, ССЗ, артериальная гипертензия).

Таблица 1

Тест для диагностики злоупотребления алкоголем (AUDIT-C): сокращенная версия для интервью*

Вопросы	Баллы
1. Как часто вы употребляете алкогольные напитки?	
Никогда	0
1 раз в мес. или реже	1
2-4 раза в мес.	2
2-3 раза в нед.	3
4 раза в нед. или больше	4
2. Сколько стандартных порций алкогольных напитков (10 г этанола) Вы обычно употребляете в день, когда выпиваете?	
1-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
10 и больше	4
3. Как часто Вы выпиваете 6 (60 г этанола) или более стандартных порций за один раз?	
Никогда	0
Реже 1 раза в мес.	1
Ежемесячно	2
Еженедельно	3
Ежедневно или почти ежедневно	4
Общая сумма баллов по AUDIT-C:	

Интерпретация:

0-4 балла — риск возникновения алкоголь-ассоциированных проблем относительно низкий;

5-7 баллов — опасное или вредное употребление алкоголя;

8-9 баллов — возможна алкогольная зависимость.

Примечание: *World Health Organization, 2001 [10, 30].

Признанным скрининговым инструментом для оценки уровня употребления алкоголя является тест AUDIT, разработанный ВОЗ специально для использования в первичном звене здравоохранения [30]. Инструмент AUDIT содержит 10 вопросов и позволяет выявлять различный уровень злоупотребления алкоголем: рискованное/опасное (вопросы 1-3), вредное/пагубное (вопросы 7-10) и зависимость (вопросы 4-6). Методика использования опросника AUDIT подробно изложена в статье Дегтяревой Л. Н. и др. [9], а также обсуждается в методических рекомендациях по диспансеризации [8]. В среднем, тестирование занимает 2-4 мин. В условиях лимита времени можно использовать только первые три вопроса теста — сокращенный вопросник AUDIT-C (C — consumption/потребление) (таблица 1).

Тестирование по AUDIT можно проводить в формате интервью или самостоятельного заполнения вопросника пациентом. Преимущества устного опроса — возможность разрешить противоречия в ответах пациента, получить обратную связь, т.е. выяснить отношение к проблеме, инициировать беседу и дать короткий совет. Самостоятельное заполнение вопросника требует меньше време-

ни и способствует более правдивым ответам. Тест может быть выдан пациенту заранее, пока он ждет осмотра врача. Перед тестированием пациенту необходимо разъяснить, что означает понятие “стандартная доза”.

Общая оценка по вопроснику AUDIT-C, уровень употребления, наличие признаков вредного воздействия алкоголя или зависимости влияют на выбор тактики ведения пациента (рисунок 1) [10, 30]. В целом, оценка <5 баллов предполагает относительно низкий риск проблем, связанных с алкоголем, и не требует активного вмешательства. Может быть уместным совет избегать регулярного употребления алкоголя. Оценка 5-7 баллов свидетельствует о рискованном (опасном) или вредном уровне употребления алкоголя. При опасном употреблении алкоголя в большинстве случаев достаточно простого совета по снижению доз алкоголя. При вредном употреблении алкоголя и наличии алкоголь-ассоциированных проблем рекомендуется короткое поведенческое консультирование и мониторинг. При 8-9 баллах необходима дополнительная диагностика для выявления алкогольной зависимости.

В 2019г под эгидой ВОЗ проводилось крупное российское исследование RUS-AUDIT по адаптации и валидации теста AUDIT в РФ [31]. Результатом явилась новая версия сокращенного теста — RUS-AUDIT-S — и его интерпретация (таблица 2). Для этой анкеты была отобрана новая комбинация наиболее специфичных вопросов (3, 9 и 10 вопросы из полной версии теста) и определены различные пороговые значения злоупотребления для мужчин и женщин [32].

КПК по снижению употребления алкоголя

КПК направлено на снижение риска неблагоприятных последствий злоупотребления алкоголем у лиц, активно не обращающихся за помощью по поводу алкогольных проблем. Цель КПК состоит в том, чтобы побудить пациента сократить употребление алкоголя до уровня низкого риска, не обязательно настаивая на полном отказе, т.е. уменьшить объем потребляемого алкоголя и изменить пагубные привычки выпивать, такие как регулярная алкоголизация или эпизодический прием ударных доз [25]. В целом до 20% амбулаторных пациентов нуждаются в консультировании по сокращению употребления алкоголя [30].

КПК встречается в литературе под различными названиями и сокращениями. Наиболее известными терминами являются SBI (Screening and Brief Intervention) — скрининг и краткое профилактическое консультирование. В США чаще используется аббревиатура SBIRT (Screening, Brief Intervention and Referral to Treatment) — скрининг, краткое профилактическое консультирование и направление

Таблица 2

Тест для диагностики злоупотребления алкоголем RUS-AUDIT-S*

1. Как часто Вы употребляете, как минимум, 1,5 л пива или, как минимум, 180 мл крепкого алкоголя или, как минимум, бутылку вина или шампанского (750 мл) в течение 24 ч?				
Никогда (0)	Реже одного раза в мес. (1)	Ежемесячно (2)	Еженедельно (3)	Ежедневно или почти ежедневно (4)
2. Являлось ли Ваше употребление алкогольных напитков причиной травмы у Вас или у других людей?				
Никогда (0)	Да, >12 мес. назад (2)		Да, в течение последних 12 мес. (4)	
3. Случалось ли, что Ваш близкий человек или родственник, друг или врач беспокоился насчет употребления Вами алкоголя или советовал выпивать меньше?				
Никогда (0)	Да, >12 мес. назад (2)		Да, в течение последних 12 мес. (4)	
Укажите количество баллов _____				
Максимальное количество баллов 12				
Интерпретация:		Женщины	Мужчины	
Низкий риск		0-1	0-3	
Опасное употребление		2-4	4-6	
Пагубное употребление		5	7	
Возможна алкогольная зависимость		6+	8+	

Примечание: *Бунова А. С. Адаптация и валидация теста AUDIT на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя в Российской Федерации. Материалы международной научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” 16-18 сентября 2020г. Национальное общество усовершенствования врачей им. С. П. Боткина; 2020 www.internist.ru.

на лечение. В Великобритании наиболее распространен термин IBA (Identification and Brief Advice) — выявление и краткий совет.

Эффективность КПК в сокращении употребления алкоголя изучалась преимущественно в условиях первичной медико-санитарной помощи [4-6]. Во многих исследованиях использовался подход SBIRT. Наиболее часто упоминаемыми стратегиями вмешательств были индивидуализированная обратная связь и мотивационные техники консультирования. Получены доказательства среднего качества умеренного, но достоверного влияния КПК на снижение употребления алкоголя. Через 6-12 мес. после вмешательства выявлено сокращение употребления алкоголя на 1,6-2 стандартных порций в нед., уменьшение числа лиц, превышающих рекомендуемый лимит доз алкоголя, на 40%, выпивающих ударные дозы — на 33% и увеличение доли беременных женщин, отказавшихся от алкоголя, — на 26%.

КПК проводится однократно или в течение нескольких визитов пациента, по времени варьирует от <5 до 15 мин, и может быть органично встроено в обычную клиническую консультацию без значимого увеличения ее продолжительности [25]. Элементами консультирования являются обратная связь по результатам скрининга, информирование о выявленном неблагоприятном влиянии алкоголя на здоровье, а также о допустимых нормах потребления алкоголя [30]. Более продолжительное КПК может быть дополнено обсуждением стратегий сокращения употребления алкоголя, постановкой приемлемой для пациента цели с последующим контролем приверженности плану на повторных визитах [27, 29].

В основе КПК лежат две ключевые концепции: определение стадии готовности пациента к изменениям и использование техники мотивационного собеседования [10].

Мотивационное собеседование (МС) — это техника консультирования, которая в неконфронтационной манере помогает пациенту скорректировать свои нездоровые поведенческие установки. Оригинальное название методики — Motivational Interviewing, хорошо отражает используемый стиль консультирования, который действительно больше напоминает интервью, а не привычный патерналистский монолог врача. Использование МС наиболее обосновано у колеблющихся пациентов, которые испытывают противоречивые чувства в отношении своего поведения или недостаточно мотивированы. В МС ключевую роль играют пять приемов коммуникации: открытые вопросы, аффирмация, рефлексия, резюмирование и сообщение информации, в которой нуждается пациент. Открытые вопросы приглашают пациента высказаться о его отношении к проблеме, проговорить собственные мотивы к изменению, возможные препятствия и способы их преодоления. Аффирмация (подтверждение) — это установка “акцентировать положительное”, подразумевает подбадривающие комментарии врача по поводу сильных сторон, правильных шагов, усилий и намерений пациента. Рефлексивное слушание — ответная реакция на высказывание человека, может представлять обычное повторение или перефразирование его слов, подчеркивание, резюмирование сказанного или предположение о мыслях и чувствах пациента. Перед тем как давать советы, следует понять точку зрения пациента и его потребности в той или иной

информации. В рамках МС врачу рекомендуется придерживаться следующей стратегии: предоставить информацию об имеющихся у пациента рисках, подчеркивать его ответственность за личные изменения, советовать измениться, предложить пациенту выбрать свой план изменения, выражать эмпатию, поддерживать самоэффективность пациента. В целом, МС — это не столько лечебный протокол, который требует заданного количества времени, сколько определенная манера ведения диалога с пациентом. Даже очень короткое консультирование может быть проведено в манере МС, что будет более эффективным, чем директивные указания или осуждение [32].

ВОЗ рекомендует проводить краткое консультирование по снижению употребления алкоголя с использованием техники МС в виде пятиступенчатого подхода [11]:

1. выяснить уровень употребления алкоголя с использованием при необходимости короткого скринингового теста;
2. рекомендовать сократить употребление алкоголя до приемлемых доз или полный отказ;
3. оценить готовность пациента сократить употребление алкоголя и согласовать индивидуальные цели;
4. помочь пациенту в выработке мотиваций;
5. обеспечить последующее наблюдение и поддержку; пациентов с алкогольной зависимостью направить к наркологу для проведения специального лечения.

Оценка уровня употребления алкоголя проводится при сборе анамнеза основного заболевания, по поводу которого обратился пациент. При этом следует придерживаться доброжелательного, безоценочного стиля общения. При необходимости используется краткий скрининговый инструмент AUDIT-C. Следует обратить внимание на косвенные признаки, указывающие на хроническую алкоголизацию, такие как плетора (полнокровное красное лицо), инъекция склер, “ацетоновый” запах, тремор кистей, гепатомегалия, учащенный пульс. О злоупотреблении алкоголем могут свидетельствовать повышение уровней гамма-глутамилтрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также макроцитоз — увеличение среднего объема эритроцитов [30].

При выявлении у пациента низкого риска алкоголь-ассоциированных проблем следует выразить одобрение и продолжить консультацию в обычном порядке.

Совет по сокращению употребления алкоголя. Злоупотребляющему пациенту объясняют, почему употребление алкоголя в его случае считается опасным или вредным. Также следует перечислить выявленные негативные последствия для здоровья, которые могут быть обусловлены чрезмерным употреблением алкоголя. Затем следует недвусмысленно рекомендовать сократить употребление алко-

голя насколько возможно, акцентируя внимание пациента на позитивных целях и улучшении здоровья. Полное воздержание от спиртных напитков следует рекомендовать беременным женщинам, пациентам с любыми хроническими заболеваниями, в случае приема препаратов, взаимодействующих с алкоголем, а также при наличии алкогольной, лекарственной зависимости в прошлом или психических расстройств [10]. В целом, большинству пациентов следует рекомендовать ограничить употребление алкоголя до эпизодического приема и не >1 стандартной дозы в день.

Оценка готовности пациента к изменению. Одним из самых важных элементов консультирования является правильное определение мотивации пациента к сокращению употребления алкоголя. Мотивация может варьировать от полного игнорирования проблемы до сильного желания прекратить злоупотребление. Для объективной оценки мотивации можно попросить пациента определить, насколько для него важно сократить употребление алкоголя по шкале от 1 до 10 (1 — совершенно не важно, 10 — очень важно). По результатам оценки пациенты могут быть условно разделены на три группы — игнорирующие (1-3 балла), колеблющиеся (4-6 баллов), мотивированные (>6 баллов) [32].

Помощь в выработке мотиваций. Дальнейшее консультирование следует проводить с учетом мотивационного уровня пациента [6]. Игнорирующим следует просто прокомментировать результаты оценки уровня употребления алкоголя или ассоциированных медицинских проблем и воздержаться от советов, которые они пока не готовы выслушивать. При дальнейших контактах следует возвращаться к теме ограничения алкоголя в доброжелательной манере, ожидая изменения мотивации пациентов.

С пациентами, которые не готовы изменить привычку выпивать в ближайшее время, но в перспективе не исключают для себя такую возможность (колеблющиеся), проводится краткое МС. Упрощенный вариант МС включает пять основных компонентов [33]:

— *Значимость.* Поощрить пациента высказаться, почему сокращение алкоголя может быть важно лично для него, например, “Ради чего Вы могли бы сделать попытку сократить (прекратить) употребление алкоголя?”.

— *Риски.* Попросить пациента озвучить проблемы, которые он связывает с алкоголизацией. Например, “Есть ли у Вас проблемы со здоровьем, которые вызваны алкоголем?”, “Знаете ли Вы что-нибудь о рисках для своего здоровья, которые могут быть связаны с вашей привычкой выпивать?”.

— *Вознаграждение.* Попросить пациента перечислить позитивные последствия сокращения (исключения) алкоголя. Например, “Что хорошего

произойдет в Вашей жизни, если Вы перестанете употреблять алкоголь?”, “Знаете ли Вы, как отказ от алкоголя может улучшить Ваше здоровье?”, или “Обрадуются ли Ваши близкие, если Вы откажетесь от алкоголя?”.

— *Препятствия.* Спросить у пациента о проблемах, которые препятствуют успешному отказу и обсудить способы их преодоления. Это может быть влияние окружения или высокий уровень стресса.

— *Повторение.* При последующих посещениях необходимо возвращаться к теме сокращения (исключения) алкоголя и оценивать изменения в мотивации.

Пункты “Риски” и “Вознаграждение” особенно важны для пациентов, которые сомневаются в необходимости менять привычку выпивать. У пациентов, настроенных на изменение, но не уверенных в своей способности справиться, особое внимание следует уделить пункту “Препятствия”.

При беседе с мотивированными пациентами врач поддерживает их намерение сократить употребление алкоголя, обсуждает ожидаемые преимущества отказа и договаривается о конкретных сроках [11].

Наблюдение и поддержка. При последующих консультациях необходимо поинтересоваться, удастся ли пациенту следовать плану по сокращению употребления алкоголя, поощрить в случае достижения поставленной цели, подчеркивать важность предотвращения негативного влияния алкоголя на организм. При срыве совместно проанализировать причину неудачи, обсудить провоцирующие факторы и возможные способы их нейтрализации, запланировать повторную попытку. Поскольку изменить привычку нелегко, врачу следует вселять в пациента надежду, напоминая, что случайные неудачи должны быть проанализированы как возможности найти лучшие способы для достижения стойкого результата.

Если пациенту на протяжении нескольких месяцев после консультирования не удастся справиться с проблемой злоупотребления алкоголем, следует обсудить вопрос о направлении его к специалисту-наркологу для специального лечения [11]. Важно убедить пациента в необходимости лечения у нарколога. Если пациент выражает такую готовность, его необходимо обеспечить информацией и поддержкой. Если он пока не настроен лечиться, следует дать время для обдумывания и вернуться к обсуждению вопроса на следующем визите. Тем, кто ранее не обращался по поводу лечения алкогольных проблем, следует сообщить, к какому доктору они направляются и в чем заключается лечение. После предоставления этой информации пациенты, вероятно, будут более склонны начать лечение. Желательно приободрить пациента и выразить уверенность в его силах преодолеть пристрастие к алкоголю. Следует сообщить, что лечение алкогольной зависимости обычно эффективно, но

требует также усилий и определенной самодисциплины со стороны пациента. Для обеспечения преемственности желательно наладить контакт с психиатром (наркологом), к которому планируется отсылать пациентов и получить информацию о методах его лечения. Совместное с наркологом ведение пациентов помогает контролировать эффективность и безопасность терапии, а также предотвращать рецидивы. Если консультация нарколога недоступна, врачу первичного звена следует продолжать консультирование и регулярный контроль состояния здоровья пациента [11].

Существует ряд приемов, которые могут повышать эффективность консультирования [11].

Доброжелательность и непредвзятость. Врач должен понимать, что пациенты зачастую просто не осознают риск, связанный с употреблением алкоголя, особенно те, кто злоупотребляют эпизодически, не следует критиковать их за это неведение. Для успешного консультирования очень важен доверительный коммуникативный контакт, который возникает при доброжелательной, ненавязчивой и поддерживающей манере общения, в то время как осуждение или менторский тон приводят, как правило, к противоположному эффекту — игнорированию и совета, и врача.

Авторитетность. Обычно медицинские работники пользуются авторитетом у пациентов за их знания, профессиональную подготовку и опыт. Следует использовать преимущества такого отношения и предоставлять ясную, объективную и индивидуализированную информацию, чтобы пациент смог осознать факт злоупотребления алкоголем и важность избавления от этой пагубной привычки. Пациенты доверяют врачу, который выражает озабоченность их здоровьем, и ждут от него квалифицированных рекомендаций.

Преломление отказа. Не все пациенты готовы изменить свою привычку выпивать, некоторые из них могут отрицать, что они пьют слишком много, и противостоять любым предложениям сократить употребление алкоголя. Как помочь тем, кто еще не готов к изменениям? Следует поддерживать авторитетный профессиональный стиль общения, но избегать навязчивости и директивных советов, чтобы не вызвать сопротивления со стороны пациента в ответ на давление и строгие указания. Избегать угрожающих или уничижительных слов, таких как “алкоголик”, и не принуждать пациента к лечению. В этом случае лучше проявить озабоченность и предоставить необходимую информацию. Если тестирование выявило “рискованное” или “вредное” употребление алкоголя, следует поинтересоваться у игнорирующего пациента, как он объясняет расхождение между результатами анкеты и его собственным мнением. Затем будет уместно указать пациенту, что ситуация не столь безупречна, как он думает.

Содействие. Поскольку целью консультирования является содействие изменению поведения, очень важно, чтобы пациент сам активно участвовал в этом процессе. Недостаточно только сказать пациенту, что делать. Более эффективным подходом является вовлечение пациента в процесс совместного принятия решений. Этого можно достичь, обсуждая с пациентом причины употребления спиртных напитков и личные выгоды при воздержании от алкоголя. Решающее значение имеет тот момент, когда пациент сделает выбор в пользу допустимого употребления алкоголя или полного воздержания и сообщит врачу о своем решении.

Заключение

Проблема злоупотребления алкоголем в РФ остается одним из вызовов современному здравоохранению.

Наряду с популяционными оздоровительными мероприятиями и работой профилактических служб, большую роль в снижении распространенности пагубного употребления алкоголя играют врачи первичного звена здравоохранения и других клинических специальностей. Систематическое выявление и консультирование лиц, злоупотребляющих алкоголем, среди всех обратившихся за медицинской помощью, может оказать существенное влияние на здоровье населения. Надежным и эффективным инструментом вмешательства является краткое профилактическое консультирование с использованием стратегии мотивационного собеседования.

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

Литература/References

1. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ (24 February 2021)
2. Kirzhanova VV, Grigorova NI, Bobkov EN, et al. Activity of the narcological service in the Russian Federation in 2018-2019: Analytical review. M.: FGBU "NMITs PN im. V.P. Serbskogo" Minzdrava Rossii, 2020. 194 p. (In Russ.) Киржанова В.В., Григорова Н.И., Бобков Е.Н. и др. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2018-2019 годах: Аналитический обзор. М.: ФГБУ "НМИЦ ПН им. В.П. Сербского" Минздрава России, 2020. 194 с. <http://nncn.serbsky.ru/wp-content/uploads/2020/10/Наркологическая-служба-ПФ.-АО-2018-2019.pdf> (25 March 2021)
3. Rosário F, Santos MI, Angus K, et al. Factors influencing the implementation of screening and brief interventions for alcohol use in primary care practices: a systematic review using the COM-B system and Theoretical Domains Framework. *Implementation Sci.* 2021;16(1):6. doi:10.1186/s13012-020-01073-0.
4. O'Donnell A, Anderson P, Newbury-Birch D, et al. The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol.* 2014;49:66-78. doi:10.1093/alcalc/agt170.
5. Kaner EFS, Beyer FR, Muirhead C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD004148. doi:10.1002/14651858.CD004148.pub4.
6. O'Connor EA, Perdue LA, Senger CA, et al. Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(18):1910-28. doi:10.1001/jama.2018.12086.
7. Rehm J, Gmel G, Probst C, Shield KD. Lifetime-risk of alcohol-attributable mortality based on different levels of alcohol consumption in seven European countries. Implications for low-risk drinking guidelines. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 2015. https://www.camh.ca/en/research/news_and_publications/reports_and_books/Documents/Lifetime%20Risk%20of%20Alcohol-Attributable%20Mortality.pdf. (28 February 2021)
8. Drapkina OM, Drozdova LYu, Kalinina AM, et al. Organization of medical examination of certain groups of the adult population. Metodicheskie rekomendatsii po prakticheskoy realizatsii prikaza Minzdrava Rossii ot 13 marta 2019 g. N 124n "About the approval of the order of carrying out preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population". M, 2019. 165 p. (In Russ.) Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 13 марта 2019 г. N 124n "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". М, 2019. 165 с. <https://www.gnicpm.ru/> и <http://org.gnicpm.ru/> (10 February 2021)
9. Degtyareva LN, Kuznetsova OYu, Plavinski SL, Barinova AN. Behavior modification technique for harmful and hazardous alcohol use. *Rossiiskij semejnyj vrach.* 2012;1:55-64. (In Russ.) Дегтярева Л.Н., Кузнецова О.Ю., Плавинский С.Л., Барина А.Н. Использование методики модификации поведения пациента при опасном и вредном употреблении алкоголя. *Российский семейный врач.* 2012;1:55-64.
10. WHO alcohol brief intervention training manual for primary care (2017). (In Russ.) Краткое профилактическое консультирование в отношении употребления алкоголя: учебное пособие ВОЗ для первичного звена медико-санитарной помощи (2017r). <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/publications/2017/who-alcohol-brief-intervention-training-manual-for-primary-care-2017> (10 February 2021)
11. Babor TF, Higgins-Biddle JC. World Health Organization. Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. World Health Organization. 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67210>. (29 January 2021)
12. Bryun EA, Agibalova TV, Buzik OZh, et al. Mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances. Harmful (with harmful consequences) use. Clinical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. 84 p. (In Russ.) Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бузик О.Ж. и др. Психические и поведенческие расстройства, вызванные

- употреблением психоактивных веществ. Пагубное (с вредными последствиями) употребление. Клинические рекомендации. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. 2020. 84 с. http://cr.rosminzdrav.ru/schema/592_1 (10 March 2021)
13. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London: European Medicines Agency; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf (10 July 2021).
14. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*. 2016;111(7):1293-8. doi:10.1111/add.13341.
15. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93. doi:10.1038/bjc.2014.579.
16. Klein WMP, Jacobsen PB, Helzlsouer KJ. Alcohol and Cancer Risk: Clinical and Research Implications. *JAMA*. 2020;323(1):23-4. doi:10.1001/jama.2019.19133.
17. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671. doi:10.1136/bmj.d671.
18. Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ*. 2015;350:h384. doi:10.1136/bmj.h384.
19. 2016 Alcohol Collaborators. 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.
20. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164. doi:10.1136/bmj.g4164.
21. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(18):1899-909. doi:10.1001/jama.2018.16789.
22. Borges G, Bagge CL, Cherpitel CJ, et al. A meta-analysis of acute use of alcohol and the risk of suicide attempt. *Psychol Med*. 2017;47(5):949-57. doi:10.1017/S0033291716002841.
23. Boden JM, Fergusson DM. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106(5):906-14. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x.
24. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-23. doi:10.1016/S0140-6736(18)30134-X.
25. International classification of diseases and related health problems, 10th revision [вебсайт]. Geneva: World Health Organization; 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (24 February 2021)
26. Moyer A, Finney JW. Brief interventions for alcohol misuse. *CMAJ*. 2015;187(7):502-6. doi:10.1503/cmaj.140254.
27. Friedmann PD. Clinical practice. Alcohol use in adults. *N Engl J Med*. 2013;368(4):365-73. doi:10.1056/NEJMc1204714.
28. Parker AJ, Marshall EJ, Ball DM. Diagnosis and management of alcohol use disorders. *BMJ*. 2008;336(7642):496-501. doi:10.1136/bmj.39483.457708.80.
29. Willenbring ML, Massey SH, Gardner MB. Helping patients who drink too much: an evidence-based guide for primary care clinicians. *Am Fam Physician*. 2009;80(1):44-50.
30. World Health Organization. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care. Thomas F. Babor ... [et al.], 2nd ed. World Health Organization. 2001. [Electronic resource]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>. (29 January 2021)
31. Rehm J, Neufeld M, Yurasova E, et al. Adaptation of and Protocol for the Validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian Federation for Use in Primary Healthcare. *Alcohol and Alcoholism*. 2020;55(6):624-30. doi:10.1093/alcalc/agua067.
32. Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing: Preparing People for Change. М.: Эксмо. 2017. 544 p. (In Russ.). Миллер У.Р., Роллник С. Мотивационное консультирование: как помочь людям измениться. М., Эксмо, 2017. 544 с. ISBN: 978-5-699-90009-1.
33. Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care. Geneva: World Health Organization. 2014. 16 p. ISBN 978 92 4 150695 3. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112835/9789241506953_eng.pdf;jsessionid=E945855FED79A88EBE5ED24F73A551CA?sequence=1. (29.09.2020)

Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М

Марцевич С.Ю.¹, Толпыгина С.Н.¹, Загребельный А.В.¹, Чернышева М.И.²,
Воронина В.П.¹, Кутишенко Н.П.¹, Дмитриева Н.А.¹, Лерман О.В.¹, Лукина Ю.В.¹,
Благодатских С.В.¹, Лукьянов М.М.¹, Окшина Е.Ю.¹, Парсаданян Н.Э.², Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ Городская Поликлиника № 218 Департамента Здравоохранения Москвы. Москва, Россия

Цель. Оценить качество рекомендуемого в поликлинике медикаментозного лечения больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), до его развития и в течение 2 лет после выписки, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД).

Материал и методы. Включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из ГКБ им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы с 01.01.2012 по 30.04.2017гг с диагнозом ОНМК/транзиторная ишемическая атака, из которых 122 имели диагноз СД.

Результаты. До ОНМК терапия была рекомендована 67,3% больным СД и 54,7% без СД ($p < 0,01$): статины — 15,5 и 14,4%, дезагреганты — 32,7 и 25,5%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) — 41,4 и 37,9%, бета-адреноблокаторы (β-АБ) — 9,1 и 7,8%, соответственно. За первые 6 мес. после ОНМК частота назначения статинов увеличилась до 39,6 и 39,2%, дезагрегантов до 62,6 и 51,9%, иАПФ/БРА до 68,2 и 66%, β-АБ до 51,6 и 37,2%, соответственно, а после 6 мес. снова снизилась: до 28,8 и 27,1% для статинов, до 30,7 и 35,2% для дезагрегантов, до 43,3 и 42,6% для иАПФ/БРА и осталась прежней для β-АБ, соответственно. Достоверных различий в частоте назначения большинства лекарственных препаратов пациентам с СД и без него как до, так и после референсного ОНМК, не было, за исключением гипогликемических.

Заключение. Терапия пациентов с перенесенным ОНМК, как при наличии СД, так и без него, рекомендуемая в поликлинике, характеризуется недостаточной частотой назначения основных групп лекарственных препаратов, необходимых для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений на всех этапах наблюдения.

Ключевые слова: мозговой инсульт, сахарный диабет, регистр, амбулаторное наблюдение, качество лекарственной терапии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/03-2021

Рецензия получена 17/05-2021

Принята к публикации 06/06-2021



Для цитирования: Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Парсаданян Н.Э., Драпкина О.М. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2856. doi:10.15829/1728-8800-2021-2856

Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGION-M registry

Martsevich S. Yu.¹, Tolpygina S. N.¹, Zagrebelsky A. V.¹, Chernysheva M. I.², Voronina V. P.¹, Kutishenko N. P.¹, Dmitrieva N. A.¹, Lerman O. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Blagodatikh S. V.¹, Lukyanov M. M.¹, Okshina E. Yu.¹, Parsadanyan N. E.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²City Polyclinic № 218. Moscow, Russia

Aim. To assess the quality of medication treatment in the polyclinic recommended for patients with stroke before its development and

within 2 years after discharge, depending on presence/absence of diabetes.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

Тел.: +7 (906) 793-92-63

[Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Толпыгина С.Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А.В. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Чернышева М.И. — врач отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0002-4631-6997, Воронина В.П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Кутишенко Н.П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О.В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю.В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Благодатских С.В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8445-0153, Лукьянов М.М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е.Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Парсаданян Н.Э. — главный врач, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Material and methods. The study included 684 patients assigned to the City Polyclinic № 64 (Moscow), discharged from F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital (Moscow) for a period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a diagnosis of stroke/transient ischemic attack, of which 122 were diagnosed with diabetes.

Results. Before stroke, therapy was recommended for 67,3% of patients with diabetes and 54,7% without diabetes ($p < 0,01$): statins — 15,5 and 14,4%, antiplatelet agents — 32,7 and 25,5%, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARBs) — 41,4 and 37,9%, beta-blockers (BBs) — 9,1% and 7,8%, respectively. For the first 6 months after stroke, the rate of statin therapy increased to 39,6 and 39,2%, antiplatelet drugs — to 62,6 and 51,9%, ACE inhibitors/ARBs — to 68,2 and 66%, BBs — to 51,6 and 37,2%, respectively. Then, after 6 months it decreased again to 28,8 and 27,1% for statins, to 30,7 and 35,2% for antiplatelet agents, to 43,3 and 42,6% for ACE inhibitors/ARBs and remained the same for BBs, respectively. There were no significant differences in the prevalence of prescribing most drugs to patients with and without diabetes, both before and after stroke, with the exception of hypoglycemic medications.

Conclusion. The therapy of patients with previous stroke, both with and without diabetes, recommended in the polyclinic, is characterized by an insufficient prescription rate of main drug classes necessary for secondary cardiovascular prevention at all follow-up stages.

Keywords: cerebral stroke, diabetes, register, outpatient follow-up, drug therapy quality.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Tolpygina S. N.* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Chernysheva M. I. ORCID: 0000-0002-4631-6997, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8445-0153, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: stolpygina@gnicpm.ru

Received: 31/03-2021

Revision Received: 17/05-2021

Accepted: 06/06-2021

For citation: Martsevich S. Yu., Tolpygina S. N., Zagrebely A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Drapkina O. M. Quality of medication therapy in patients after stroke depending on presence/absence of diabetes: data from the outpatient stage of REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2856. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2856

АГ — артериальная гипертензия, АК — антагонисты кальция, β -АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, МИ — мозговой инсульт, ЛП — лекарственные препараты, ЛТ — лекарственная терапия, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, РЕГИОН-М — РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар.

Введение

Мозговой инсульт (МИ) — преобладающая причина инвалидизации населения [1-2]. Выжившие после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) больные имеют неблагоприятный прогноз жизни, в первую очередь, из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и повторных ОНМК. Так, риск МИ увеличивается в ~10 раз у лиц, перенесших ишемический МИ и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), при этом он максимален в ранние сроки с момента заболевания. Вторичная профилактика ССО должна начинаться как можно раньше после развития ОНМК и проводить ее следует в течение всей оставшейся жизни [3-5] согласно международным рекомендациям по вторичной профилактике ишемического инсульта [5-6].

Одним из значимых факторов риска развития ОНМК и его неблагоприятного исхода является сахарный диабет (СД) [1, 7, 8]. По данным исследований последних лет >10% больных СД 2 типа погибают в результате ОНМК [9], причем существенная часть этих пациентов умирает в острой стадии болезни. У пациентов, страдающих СД, риск ССО чрезвычайно высок, и профилактика ССО также должна проводиться на постоянной основе [7-8].

Особенности лечения пациентов, перенесших ОНМК, имеющих и не имеющих СД, на амбулаторном этапе остаются недостаточно изученными. В настоящей публикации впервые представлен анализ качества лекарственной терапии (ЛТ), назначенной в поликлинике пациентам, перенесшим ОНМК, в течение 12 мес. до его развития и в период двухлетнего наблюдения, в поликлинической части регистра РЕГИОН-М (РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в московский стационар).

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике ССО у лиц, перенесших ОНМК, способно значительно снизить риск развития повторного МИ [4-9]. Учитывая высокую социальную значимость ОНМК, представляется важным изучить качество медикаментозного лечения в реальной амбулаторно-поликлинической практике пациентов, перенесших ОНМК, в зависимости от наличия и отсутствия СД.

Цель — оценить качество рекомендуемого в поликлинике медикаментозного лечения больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), до его развития и в течение 2 лет

после выписки, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД).

Материал и методы

Подробно протокол всего госпитально-поликлинического регистра РЕГИОН и отдельных его частей был опубликован ранее [10–12]. В настоящем фрагменте исследования использованы данные амбулаторной части регистра РЕГИОН-М, в которую были включены все пациенты, прикрепленные к Городской поликлинике № 64 ДЗМ г. Москвы, выписанные из “ГКБ им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы” в период с 01.01.2012 по 30.04.2017 гг с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или ТИА. Факт прикрепления к поликлинике № 64 устанавливался по адресу регистрации, указанному пациентом или его родственниками при поступлении в стационар.

На основании электронной базы данных поликлиники № 64 были выделены 684 прикрепленных пациента, выписанных за указанный период из стационара с диагнозом “ОНМК/ТИА”. Среди них было 122 пациента с диагнозом СД и 562 без СД. Диагноз СД без указания типа в поликлинической части регистра устанавливался на основании наличия его в амбулаторной карте пациента. В карту индивидуального наблюдения пациента из амбулаторных карт вносились социально-демографические признаки, клиничко-анамнестические данные, тип перенесенного ОНМК, факторы риска (ФР), сердечно-сосудистые (ССЗ) и сопутствующие заболевания, результаты по обращениям к врачам поликлиники и назначенных лекарственных препаратов (ЛП) за последние 12 мес. до референсного ОНМК за первые 6 мес. после него и при последнем состоявшемся визите до окончания наблюдения. Проведен анализ информации, внесенной в карту индивидуального наблюдения. Медиана длительности наблюдения составила 22 (интерквартильный размах 13,0–37,75) мес. Качество лекарственной терапии оценивалось на основании ее соответствия современным клиническим рекомендациям по лечению и профилактике ССО у пациентов с ОНМК и СД, явившихся на визит в поликлинику [6, 7].

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета программ SPSS Statistics version 23.0, IBM, США. Переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона, с поправкой Йетса. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

В когорте больных с ОНМК и СД средний возраст пациентов ($M \pm SD$) и доля женщин были достоверно выше, по сравнению с пациентами, имеющими ОНМК без СД: $71,5 \pm 10,9$ vs $68,0 \pm 14,7$ лет ($p < 0,05$) и $72,1$ vs $55,2\%$ ($p < 0,05$), соответственно. По структуре типа перенесенного референсного ОНМК пациенты с СД и без него достоверно не различались. Доля ТИА составила $10,7$ vs $18,7\%$, ишемического инсульта $82,0$ vs $73,7\%$, геморрагического $6,9$ vs $7,4\%$ ($p > 0,05$), остальные $0,6$ и $0,2\%$ приходились на смешанный ишемический и геморрагический инсульт. На рисунке 1 представ-

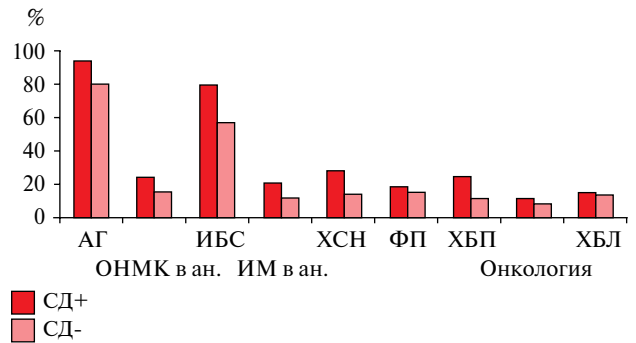


Рис. 1 Наличие ССЗ и сопутствующих заболеваний у больных, перенесших ОНМК, имеющих и не имеющих СД.

Примечание: ОНМК в ан. — ОНМК в анамнезе, ИБС в ан. — ИБС в анамнезе, ХБЛ — хроническая болезнь легких.

лены данные о наличии ССЗ, а также ряда сопутствующих заболеваний у больных, включенных в амбулаторно-поликлиническую часть регистра РЕГИОН-М с наличием и отсутствием СД. Лица с сопутствующим СД по сравнению с пациентами без СД достоверно чаще имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС) ($p < 0,001$), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) ($p < 0,001$), МИ ($p < 0,05$), хроническую болезнь почек (ХБП) ($p < 0,001$) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) ($p < 0,001$). Артериальная гипертония (АГ) имела место у большинства больных с ОНМК, однако у больных СД она выявлялась достоверно чаще — в $95,9$ vs $81,3\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Данные о таких ФР, как курение, ожирение, гиперлипидемия, гиподинамия, отягощенная наследственность по ранним ССЗ, злоупотребление алкоголем отсутствовали в подавляющем большинстве амбулаторных карт больных, сравнение частоты наличия ФР в группах пациентов с СД и без него не проводилось.

Поскольку качество ЛТ оценивали по данным амбулаторных карт пациентов, был проведен сравнительный анализ основных клиничко-анамнестических и демографических характеристик пациентов, посещавших и не посещавших поликлинику на различных этапах наблюдения. Пациенты с СД находились под наблюдением врачей чаще, чем без СД: $90,2$ vs $81,7\%$ ($p < 0,05$) до референсного ОНМК, $74,6$ и $61,7\%$ ($p < 0,001$) до 6 мес., а в период после 6 мес. и до завершения периода наблюдения — $85,2$ и $76,9\%$, соответственно ($p < 0,01$). Посещали поликлинику до референсного ОНМК преимущественно коморбидные пациенты, имеющие СД — 19 vs 10% , не страдающие СД ($p < 0,05$), или инвалидность — $38,5$ vs $11,3\%$ ($p < 0,001$), ОНМК в анамнезе — $20,2$ vs $5,2\%$ ($p < 0,001$), ИБС — 69 vs 26% ($p < 0,001$), ХСН — 17 vs 6% ($p < 0,01$), фибрилляцию предсердий (ФП) — 18 vs $8,7\%$ ($p < 0,05$), АГ — 92 vs 45% ($p < 0,001$), ХБП — $16,5$ vs $2,6\%$ ($p < 0,001$), онкологические заболевания — $10,4$ vs $4,3\%$ ($p < 0,01$).

Таблица 1

Частота назначения ЛП различных групп на достгоспитальном этапе
(в течение 12 мес. до развития референсного ОНМК) у больных СД и без СД (n=569)

Признак, n (%)	Пациенты с СД (n=110)	Пациенты без СД (n=459)	p
Аспирин	33 (30,0)	110 (24,0)	0,07
Клопидогрел	3 (2,7)	7 (1,5)	нд
Антикоагулянты	3 (2,7)	16 (3,5)	нд
НОАК	1 (0,9)	5 (1,1)	нд
иАПФ	43 (32,3)	138 (30,1)	0,09
БРА	10 (9,1)	36 (7,8)	нд
β-АБ	40 (36,4)	151 (32,9)	нд
АК	17 (13,9)	55 (9,8)	нд
Диуретики тиазидные	23 (20,9)	89 (19,4)	нд
Диуретики петлевые	3 (2,7)	14 (3,1)	нд
Антагонисты альдостерона	7 (6,4)	14 (3,1)	0,08
Статины	17 (15,5)	66 (14,4)	нд
Антиаритмические препараты	4 (3,6)	8 (1,7)	нд
Сердечные гликозиды	4 (3,6)	15 (3,3)	нд
Нитраты	7 (6,4)	13 (2,8)	0,07
Гипогликемические препараты	26 (23,6)	3 (0,7)	<0,01

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 2

Частота назначения ЛП различных групп на постгоспитальном этапе
(в первые 6 мес. после ОНМК) у больных СД и без СД (n=438)

Признак, n (%)	Пациенты с СД (n=91)	Пациенты без СД (n=347)	p
Аспирин	51 (56,0)	175 (50,7)	нд
Клопидогрел	6 (6,6)	4 (1,2)	<0,05
Антикоагулянты	7 (7,7)	33 (9,5)	нд
НОАК	7 (7,7)	26 (7,5)	нд
иАПФ	45 (49,5)	178 (51,3)	нд
БРА	17 (18,7)	51 (14,7)	нд
β-АБ	47 (51,6)	129 (37,2)	<0,05
АК	34 (37,1)	63 (18,2)	<0,01
Диуретики тиазидные	31 (34,4)	85 (24,5)	<0,1
Диуретики петлевые	4 (4,4)	12 (3,5)	нд
Антагонисты альдостерона	4 (4,4)	15 (4,3)	нд
Статины	36 (39,6)	136 (39,2)	нд
Антиаритмические препараты	3 (3,3)	7 (2,0)	нд
Сердечные гликозиды	3 (3,3)	21 (6,1)	нд
Нитраты	2 (2,2)	5 (1,4)	нд
Гипогликемические препараты	36 (39,6)	4 (1,2)	<0,001

Примечание: нд — недостоверно.

Пациенты, посещавшие поликлинику после ОНМК, также чаще имели инвалидность, СД и сопутствующие заболевания.

Далее была проанализирована частота назначения врачами поликлиники ЛП пациентам, перенесшим ОНМК, на различных этапах наблюдения и ее соответствие современным клиническим рекомендациям [6-8]. Поскольку ноотропные, антиоксидантные и иные нейротропные препараты не имеют убедительной доказательной базы в отно-

шении способности улучшать прогноз пациентов, перенесших ОНМК, они в проведенный анализ не включались.

В таблице 1 приведена частота назначения ЛП различных групп до развития референсного ОНМК у больных СД (n=110) и без него (n=459), посещавших поликлинику в течение 12 мес. до развития ОНМК. Достоверных различий в частоте назначения различных групп ЛП у лиц с СД и без него не выявлено, за исключением гипогликемических.

Таблица 3

Частота назначения ЛП различных групп на отдаленном этапе
(позже 6 мес. после развития ОНМК) у больных СД и без СД (n=536)

Признак, n (%)	Пациенты с СД (n=104)	Пациенты без СД (n=432)	p
Аспирин	28 (26,9)	143 (33,1)	нд
Клопидогрел	4 (3,8)	9 (2,1)	нд
Антикоагулянты	6 (5,8)	31 (7,2)	нд
НОАК	6 (5,8)	26 (6,0)	нд
иАПФ	31 (29,8)	138 (31,9)	нд
БРА	14 (13,5)	52 (12,0)	нд
β-АБ	38 (36,5)	132 (30,6)	нд
АК	22 (21,2)	80 (18,5)	нд
Диуретики тиазидные	19 (18,3)	76 (17,6)	нд
Диуретики петлевые	3 (2,9)	15 (3,5)	нд
Антагонисты альдостерона	2 (1,9)	20 (4,6)	нд
Статины	30 (28,8)	117 (27,1)	нд
Антиаритмические препараты	1 (1,2)	8 (1,9)	нд
Сердечные гликозиды	3 (2,9)	12 (2,8)	нд
Нитраты	1 (1,0)	10 (2,3)	нд
Гипогликемические препараты	10 (9,6)	29 (6,7)	нд

Примечание: нд — недостаточно.

До референсной госпитализации ЛП в поликлинике были рекомендованы 67,3% больным СД и 54,7% пациентам без СД ($p<0,01$), хотя первые посещали поликлинику достоверно чаще — 90,2 vs 81,7% ($p<0,05$). Статины были назначены лишь 15,5% пациентам с СД и 14,4% без него, дезагреганты 32,7 и 25,5%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — 41,4 и 37,9%, бета-адреноблокаторы (β-АБ) — 9,1 и 7,8%, соответственно.

Учитывая тот факт, что большинство пациентов имели высокий риск развития ССО даже до референсного ОНМК, частота назначения основных групп ЛП, способных снизить риск ССО, была крайне низка. Так, из 112 пациентов с ФП только 19 (17%) получали оральные антикоагулянты (варфарин или новые оральные антикоагулянты — НОАК) до референсного ОНМК. При наличии у 61,8% пациентов ИБС, у 92% — АГ, у 17,8% — СД, статины получали 17% до референсного ОНМК, хотя должны были получать большинство. С дезагрегантами (препараты аспирина и клопидогрел) ситуация была не лучше, их получали 18% пациентов, хотя должны были получать не <62%. При наличии АГ у 92% пациентов только 40% получали иАПФ/БРА, 15% — β-АБ до референсного ОНМК.

В таблице 2 представлена частота назначения врачами поликлиники ЛП различных групп на постгоспитальном этапе у 438 больных (с СД n=91 и без него n=347), явившихся в поликлинику в течение первых 6 мес. после развития референсного ОНМК. Пациентам с СД достоверно чаще, чем лицам без сопутствующего СД, назначались гипогли-

кемические препараты, клопидогрел, β-АБ и антагонисты кальция (АК). В отношении других классов ЛП достоверных различий выявлено не было. Как и на догоспитальном этапе, частота назначения основных групп ЛП, показанных для вторичной профилактики ССО, была недостаточна. Так, частота назначения дезагрегантов/антикоагулянтов и статинов не превышала 60-70 и 40% в обеих группах, соответственно.

В таблице 3 представлена частота назначения в поликлинике ЛП различных групп у 536 больных: с СД (n=104) и без него (n=432) через ≥6 мес. после развития референсного ОНМК до окончания периода наблюдения. Достоверных различий в частоте назначения ЛП в подгруппах пациентов с СД и без него не выявлено. При этом наблюдалось снижение частоты назначения дезагрегантов и статинов через 6 мес. после перенесенного ОНМК по сравнению с первыми 6 мес. наблюдения после ОНМК. Препараты аспирина были назначены 56% пациентов с СД и 50,7% без СД в первые 6 мес. и только 26,9% пациентов с СД и 33% без СД позднее 6 мес. ($p<0,05$ для обеих групп), а статины — 39,6% пациентов с СД и 39,2% без СД в первые 6 мес. и 28,8% пациентов с СД и 27% пациентов без СД позднее 6 мес. ($p<0,05$ для обеих групп).

Обсуждение

Поскольку оценка качества терапии, назначенной врачами поликлиники на разных этапах наблюдения, проводилась на основании данных амбулаторных карт пациентов, посещавших поликлинику до и/или после референсного ОНМК, был

проведен анализ обращаемости пациентов в поликлинику по месту регистрации. Установлено, что посещали поликлинику в течение последних 12 мес. до референсного события и после него примерно равное количество пациентов — 90% больных с СД и 83% без него. Углубленный анализ показал, что посещали поликлинику преимущественно пациенты, имеющие СД или инвалидность, а также имеющие иные хронические заболевания, т.е. наиболее тяжелые пациенты.

Тот факт, что более половины пациентов, имевших высокий риск ССО до развития референсного ОНМК в связи с наличием СД, ССЗ, таких как ИБС, ФП, ХСН, АГ и перенесенного ранее ИМ, не получали адекватной ЛТ, а данные о наличии ФР и вредных привычек в подавляющем большинстве амбулаторных карт больных отсутствовали, свидетельствует о недостаточном внимании врачей поликлиники к первичной и вторичной профилактике ССО. Такие пациенты должны были получать, как минимум, статины, дезагреганты или антикоагулянты, иАПФ/БРА и β -АБ. Так, на момент развития ОНМК лишь ~17% пациентов получали статины, ~18% — дезагреганты, 40% — иАПФ/БРА, 15% — β -АБ, что явно недостаточно. Схожая ситуация была выявлена в регистре ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда-2), где до развития референсного ОНМК лечение в поликлинике получала лишь малая часть пациентов [13]. Наличие СД практически не влияло на качество первичной и вторичной профилактики ССЗ на догоспитальном этапе, хотя у лиц с СД коррекцию ФР следует проводить особенно агрессивно [7, 8].

После референсного ОНМК частота назначения ЛП в поликлинике за первые 6 мес. после перенесенного ОНМК достоверно увеличилась как в группе больных с СД, так без него, для статинов, дезагрегантов, иАПФ/БРА и β -АБ, однако все еще оставалась недостаточной. Спустя 6 мес. после выписки частота назначения ЛП в группах с СД и без СД, снизилась на 50 и 33%, соответственно, для статинов, на 30 и 35% для дезагрегантов, на 40 и 31% для иАПФ/БРА ($p < 0,05$), и осталась прежней для β -АБ.

Достоверных различий в частоте назначения большинства групп ЛП пациентам с СД и без него как до, так и после референсного ОНМК, не было, за исключением гипогликемических на всех этапах, и более частого назначения β -АБ, АК и клопидогрела пациентам с СД за первые 6 мес. после выписки.

Таким образом, значительная часть пациентов с очень высоким риском ССО не получала весь необходимый для вторичной профилактики ССО набор ЛП. В доступной литературе мы не встретили

публикаций, в которых бы приводили данные об амбулаторном лечении пациентов, перенесших ОНМК, направленном на вторичную профилактику МИ и других ССО. Схожие тенденции были выявлены в регистре ПРОГНОЗ ИБС (Факторы, определяющие ПРОГНОЗ жизни больных стабильно протекающей Ишемической Болезнью Сердца), где наблюдалось увеличение частоты применения дезагрегантов, статинов, β -АБ, иАПФ/БРА у пациентов со стабильной ИБС, выписанных из стационара после проведения коронароангиографии, и последующее ее снижение через 4 и 7 лет наблюдения [14].

Важность вторичной профилактики у пациентов, перенесших ОНМК, иллюстрируют результаты российского клинического исследования [15], проведенного неврологами, занимающимися реабилитацией пациентов после перенесенного ОНМК на амбулаторном этапе. Авторами была выявлена значительная разница в уровне смертности среди пациентов, получавших эффективную вторичную профилактику ССО, как немедикаментозную (отказ от вредных привычек, повышение физической активности, снижение веса), так и медикаментозную. Большинство ($n=281$) больных проводили эффективную профилактику повторного МИ. И только небольшая часть (45 из 326) больных отказывались от регулярного приема ЛП, несмотря на наличие рекомендаций врача. Смерть от МИ, ИМ или острая сосудистая смерть развилась у 5% больных, которые принимали регулярное лечение, и у 47% больных, которые постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства после перенесенного ОНМК. От регулярного приема лекарственных средств достоверно чаще отказывались мужчины, курильщики, злоупотребляющие алкоголем пациенты. В группе больных, перенесших ишемический МИ и регулярно принимающих лечение, значительно реже, чем у пациентов с отказом от регулярного лечения, возникали повторный МИ (3 и 16%, соответственно), ИМ (1 и 7%), смерть от ССЗ (1 и 13,8%).

Заключение

Лекарственная терапия пациентов с перенесенным ОНМК, как при наличии СД, так и без него, рекомендуемая в поликлинике по месту жительства, характеризуется недостаточной частотой назначения основных групп препаратов, необходимых для вторичной профилактики ССО на всех этапах наблюдения.

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

Литература/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2017: Stat. Directory/Ministry of Health of Russia. М., 2018. 264 с. (In Russ.) Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2017 году. 2018: Стат. справочник/Минздрав России. М., 2018. 264 с.
3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
4. Lau G, Pendlebury S, Rothwell P. Long-Term Prognosis after Transient Ischemic Attack and Stroke. In *Transient Ischemic Attack and Stroke: Diagnosis, Investigation and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press. 2018;253-64. doi:10.1017/9781316161609.018.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617. doi:10.1161/01.str.0000199147.30016.74.
6. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi:10.1159/000131083.
7. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
8. Dubinina II, Zhadnov VA, Yankina SV, et al. Risk factors and features of cerebral vessel damage in type 2 diabetes mellitus in combination with cerebrovascular disease. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2012;3:104. (In Russ.) Дубинина И.И., Жаднов В.А., Янкина С.В. и др. Факторы риска и особенности поражения церебральных сосудов при сахарном диабете 2 типа в сочетании с цереброваскулярной болезнью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2012;3:104. doi:10.17816/pavlovj20123104-109.
9. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(1):4-10. (In Russ.) Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4-10. doi:10.17116/profmed20182114-10.
10. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-65.
11. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study "Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION)": characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Исследование "Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)": портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
12. Voronina VP, Zagrebelskiy AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):60-5. (In Russ.) Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):60-5. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
13. Boytsov SA, Martsevich SY, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
14. Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (part 2) *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):494-9. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(5):494-9. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.
15. Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke: international recommendations and clinical practice. *Neurology J*. 2014;2:4-10. (In Russ.) Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. *Неврологический журнал*. 2014;2:4-10. doi:10.18821/1560-9545-2014-19-2-4-10.

Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (ESC/EACTS)

Тарзиманова А. И.¹, Дошицин В. Л.²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Лечение фибрилляции предсердий (ФП) остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. В 2020г Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS) опубликовало рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ФП, которые включают несколько новых положений.

Эксперты ESC сформулировали новую концепцию лечения больных с ФП. Первая составляющая лечения А — назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений. Второе направление в лечении В — контроль симптомов аритмии, выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты желудочковых сокращений. Третье направление С — лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска.

К наиболее сложным задачам в лечении ФП можно отнести контроль симптомов аритмии. Как и в предыдущей версии рекомендаций 2016г, в последних рекомендациях 2020г выделяют 2 стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений.

Согласно современным рекомендациям ESC/EACTS (2020), антиаритмическая терапия продолжает оставаться одним из важных

направлений в лечении пациентов с ФП. Раннее назначение антиаритмических препаратов и антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений, выполнение катетерной абляции позволяет не только улучшить качество жизни, но и прогноз пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, лечение, антиаритмическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/06-2021

Рецензия получена 05/07-2021

Принята к публикации 16/07-2021



Для цитирования: Тарзиманова А. И., Дошицин В. Л. Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (ESC/EACTS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2962. doi:10.15829/1728-8800-2021-2962

Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: current guidelines of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS)

Tarzmanova A. I.¹, Doshchitsin V. L.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

The treatment of atrial fibrillation (AF) remains one of the most difficult tasks in modern cardiology. In 2020, the European Society of Cardiology (ESC), together with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), published guidelines for the diagnosis and management of AF, which include several new directives.

ESC experts have formulated a novel concept for treatment of AF patients. The first component of treatment 'A' (Anticoagulation/Avoid stroke) is anticoagulant therapy in patients with increased risk of thromboembolic events. The second line of treatment 'B' (Better symptom control) is the control of arrhythmia symptoms, selection of a rhythm control strategy or ventricular rate control. The third direction

'C' includes cardiovascular risk factors and comorbid conditions management.

The most challenging tasks in AF treatment are the control of arrhythmia symptoms. As in the previous version of 2016 guidelines, the latest ones identify 2 following strategies in treatment of AF: rhythm control and ventricular rate control.

According to the current ESC/EACTS guidelines (2020), antiarrhythmic therapy continues to be one of the important directions in AF management. Early prescription of antiarrhythmic and anticoagulant agents with an increased risk of thromboembolic events, catheter ablation can not only improve the quality of life, but also the prognosis of patients with AF.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzmanova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 621-00-75

[Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Дошицин В. Л. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8874-4108].

Keywords: atrial fibrillation, treatment, antiarrhythmic therapy.

Relationships and Activities: none.

Tarzmanova A. I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Doshchitsin V. L. ORCID: 0000-0001-8874-4108.

*Corresponding author:
tarzmanova@mail.ru

Received: 24/06-2021

Revision Received: 05/07-2021

Accepted: 16/07-2021

For citation: Tarzmanova A. I., Doshchitsin V. L. Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation: current guidelines of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2962. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2962

ИЛВ — изоляция легочных вен, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Европейская ассоциация кардио-торакальных хирургов), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов).

Фибрилляция предсердий (ФП) является причиной ~ трети госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма и ассоциируется с двухкратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности [1].

Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии, продолжается поиск новых антиаритмических препаратов. Внедрение электрофизиологических методов лечения аритмий позволяет смотреть в будущее с большим оптимизмом, тем не менее, остается много дискуссионных вопросов.

В 2020г Европейское общество кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS European Association for Cardio-Thoracic Surgery) опубликовало рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ФП, которые включают несколько новых положений [2].

Во-первых, авторы рекомендаций предлагают новый подход к формированию комплексной характеристики ФП по четырем позициям, который обозначен как 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity). Первая позиция — Stroke risk, предусматривает оценку риска возникновения инсульта или других тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category). Вторая позиция — Symptom severity, оценка тяжести симптомов ФП с использованием шкалы EHRA (European Heart Rhythm Association). Третья позиция — Severity of AF burden, оценка тяжести бремени заболевания, которая включает определение формы ФП: пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная; общего бремени аритмии (частота пароксизмов ФП, длительность аритмии). Четвертая позиция — Substrate severity, предусматривает оценку тяжести субстрата заболевания: наличие и тяжесть коморбидной патологии, выраженность аритмогенной кардиомиопатии [2].

Во-вторых, эксперты ESC сформулировали новую концепцию лечения больных с ФП. Первая составляющая лечения А (Anticoagulation/Avoid stroke) — назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений. Второе направление в лечении В (Better symptom control) — контроль симптомов аритмии, выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). Третье направление С (Comorbidities/cardiovascular risk factor management) — лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска [2].

К наиболее сложным задачам в лечении ФП можно отнести контроль симптомов аритмии. Как и в предыдущей версии рекомендаций 2016г, в последних рекомендациях 2020г выделяют 2 стратегии в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль ЧЖС. К преимуществам тактики контроля ЧЖС при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии. Восстановление и удержание синусового ритма у пациентов с ФП позволяет уменьшить симптомы аритмии. Однако эффективность лечения при назначении большинства антиаритмических препаратов остается очень низкой, а риск развития побочных эффектов достаточно высоким.

Одной из наиболее современных работ по сравнению двух стратегий лечения ФП стало исследование EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial), результаты которого были доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2020г [3]. В исследование были включены 2789 пациентов с ФП, диагностированной <1 года назад. Средний период наблюдения в исследовании составил 5,1 лет. С целью сохранения синусового ритма пациентам в группе “раннего контроля ФП” назначались антиаритмические препараты (пропафенон, флекаинид, амиодарон, дронедарон) или проводилась радиочастотная абляция (РЧА), при яркой клинической симптоматике дополнительно назначались пульсурежающие препараты. В группе со стандартной терапией ФП больные не получали антиаритмические препара-

ты, им не выполнялась РЧА. Конечными точками исследования были: смерть от сердечно-сосудистой причины, инсульт, острый коронарный синдром, госпитализация в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Первичные конечные события наблюдались достоверно чаще в группе больных со стандартной терапией — 316 пациентов (5,0 на 100 человеко-лет), чем у больных в группе “раннего контроля ФП” — 249 больных (3,9 на 100 человеко-лет) соответственно. В течение всего времени наблюдения >20% пациентов из группы “раннего контроля ритма” была проведена РЧА [3].

Преимущества тактики контроля ритма были достигнуты, в основном, за счет снижения сердечно-сосудистой смертности — отношение шансов 0,72, 95% доверительный интервал: 0,52-0,98, и инсульта — отношение шансов 0,65, 95% доверительный интервал: 0,44-0,98. Частота возникновения серьезных нежелательных побочных эффектов между группами достоверно не различалась. Через 2 года наблюдения не было выявлено достоверных различий по качеству жизни пациентов, субъективной симптоматике, показателям, отражающим когнитивную дисфункцию пациентов в различных группах. Значение фракции выброса левого желудочка также не имели достоверных различий [3].

Авторы сделали вывод, что выбор стратегии контроля ритма при назначении антиаритмических препаратов и/или проведении РЧА у пациентов с недавно диагностированной ФП позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению со стратегией контроля ЧЖС. Результаты исследования EAST-AFNET 4 позволяют утверждать, что предпочтительной стратегией лечения больных с ФП является стратегия сохранения синусового ритма, которая включает проведение РЧА с одновременным назначением антикоагулянтов и антиаритмических препаратов.

Стратегия контроля ритма включает проведение кардиоверсии, назначение длительной антиаритмической терапии и выполнение радиочастотной катетерной аблации с изоляцией легочных вен. Согласно современным рекомендациям, фармакологическая кардиоверсия показана только для гемодинамически стабильных пациентов после оценки риска тромбоэмболии (класс рекомендаций I). У пациентов с синдромом слабости синусового узла, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и удлинением интервала QT фармакологическая кардиоверсия применяться не должна, за исключением случаев, когда рассмотрены риски проаритмии и брадикардии (класс рекомендаций III) [2].

Ранняя электрическая кардиоверсия может проводиться пациентам с продолжительностью пароксизмов ФП не >48 ч и риском инсульта по шка-

ле CHA₂DS₂-VASc ≤1 балла для мужчин и ≤2 баллов для женщин. Во всех остальных случаях необходимо выполнение чреспищеводной эхокардиографии для исключения тромба в полости или ушке левого предсердия или проведение антикоагулянтной подготовки в течение 3 нед. для плановой кардиоверсии [2].

По мнению экспертов ESC, для проведения фармакологической кардиоверсии могут быть использованы: флекаинид, пропафенон, вернакалант, амиодарон, ибутилид [2]. Наиболее популярными препаратами для медикаментозной кардиоверсии в России являются пропафенон и амиодарон (класс рекомендаций IA).

Пропафенон относится к препаратам выбора для купирования пароксизмов ФП у пациентов без тяжелой органической патологии сердца [2]. Внутривенное введение нагрузочной дозы пропафенона позволяет быстро и безопасно восстановить синусовый ритм. Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 мин. При отсутствии терапевтического эффекта данную дозу можно ввести повторно через 90-120 мин. Фармакодинамика пропафенона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450-600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом — стратегия лечения “таблетка в кармане” при условии, что безопасность и эффективность препарата ранее были установлены в условиях стационара. По данным рандомизированных клинических исследований эффективность перорального приема нагрузочной дозы пропафенона составляет от 56 до 92% [4-7]. Стратегия “таблетка в кармане” имеет следующие преимущества: позволяет больному самостоятельно купировать приступ в кратчайшие сроки без госпитализации и вызова бригады скорой помощи; минимизирует нежелательные последствия пароксизма, что особенно важно в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8]. Необходимо отметить, что согласно рекомендациям ESC/EACTS 2020г, назначение нагрузочной дозы пропафенона для купирования пароксизма ФП может проводиться и у пациентов, длительно принимающих препарат для удержания синусового ритма [2].

Препаратом выбора для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурным поражением сердца является амиодарон, который относится к III классу антиаритмических препаратов [2]. Для купирования ФП амиодарон вводится внутривенно, рекомендованная суточная доза может достигать 1200 мг. После введения амиодарона быстрого восстановления синусового ритма не происходит; максимальный эффект развивается через 12-24 ч, поэтому применение препарата для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Препарат замедляет синоатриальную, предсердную

и атриовентрикулярную проводимость, что приводит к удлинению интервала PQ и QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удлинение интервала QT — не >500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия, поэтому может быть использован в т.ч. у пациентов с ФП и тяжелой ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Для контроля синусового ритма эксперты ESC рекомендуют длительный прием следующих антиаритмических препаратов: флекаинид, пропафенон, амиодарон, дронадарон, соталол, дизопирамид [2]. В России наиболее популярны пропафенон, амиодарон и соталол.

Препаратом выбора для лечения ФП у больных без тяжелой органической патологии сердца является пропафенон (класс рекомендаций IA) [2]. В исследовании ПРОСТОР (Эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с ФП на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка) пропафенон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении синусового ритма и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Применение пропафенона (Пропанорма) у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшало показатели гемодинамики, а сохранение синусового ритма в течение 12 мес. оказывало кардиопротективное действие [9]. Одним из несомненных достоинств пропафенона является его высокий профиль безопасности — при длительном приеме препарат не вызывает тяжелых побочных эффектов, продолжительность его применения не имеет ограничений.

В рекомендациях ESC/EACTS 2020г изменилась позиция соталола, которая была понижена до класса доказательности Ib. Основанием для этого стали результаты недавно опубликованного метаанализа, продемонстрировавшего увеличение риска смертельных исходов у пациентов с ФП, получающих соталол [10]. При лечении соталолом рекомендован мониторинг интервала QT, уровня калия в крови и клиренса креатинина. Для стратификации риска проаритмогенных эффектов препарата необходимо учитывать следующие факторы возникновения аритмий: пожилой возраст, женский пол, нарушение функции почек или печени, наличие ишемической болезни сердца, гипокалиемию, случаи внезапной смерти у родственников.

Одним из эффективных антиаритмических препаратов, доступных на сегодняшний день в России, является амиодарон. В отличие от большинства других лекарственных средств, его можно назначать пациентам с тяжелой систолической сер-

дечной недостаточностью [2]. Недостатком длительного приема амиодарона являются экстракардиальные побочные эффекты препарата. В большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата второй линии при неэффективности других антиаритмических средств.

В рекомендациях 2020г значительно расширились показания для интервенционных методов лечения аритмий. В настоящее время проведение радиочастотной катетерной аблации с изоляцией легочных вен (ИЛВ) рассматривается как альтернатива препаратам I и III класса у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, при отсутствии основных факторов рецидива аритмии после вмешательства (пожилой возраст, дилатация левого предсердия, нарушение функции почек и др.) [2]. Для решения вопроса о возможности выполнения такого вмешательства рекомендуется индивидуально оценить эффективность и безопасность процедуры.

Проведение катетерной аблации позволяет прежде всего улучшить качество жизни пациентов. У пациентов с ХСН выполнение катетерной аблации может сопровождаться улучшением функции левого желудочка. В исследовании CABANA (Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation) было показано, что выполнение катетерной аблации пациентам не приводило к достоверному снижению риска комбинированной конечной точки по сравнению с медикаментозной терапией, но сопровождалось значительным улучшением качества жизни больных с ФП [11].

Результаты многоцентровых исследований, проведенных в последние 20 лет, дают основания утверждать, что у >30% больных, перенесших катетерную аблацию, в различные сроки после вмешательства возникают рецидивы ФП. В настоящих рекомендациях эксперты ESC считают целесообразным проведение повторной процедуры катетерной аблации только в случае уменьшения симптомов после первого вмешательства.

Основной целью стратегии контроля ЧЖС является улучшение клинической симптоматики больных с ФП. Результаты исследования RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) показали, что снижение целевых значений ЧЖС в покое до 80 уд./мин не приводит к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений [12], поэтому в рекомендациях 2020г целевые значения ЧЖС при назначении пульсурежающей терапии при ФП остаются значениями <110 уд./мин.

Для контроля ЧЖС экспертами ESC рекомендован прием бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема и дигоксина, возможна комбинация препаратов. Препаратами выбора для большинства пациентов с ФП являются бета-адреноблокаторы. У больных с хронической обструктивной болезнью

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
пропафенона гидрохлорид

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ*

Реклама, ЛС-001169 от 29.04.2011



- Пропафенон входит в утвержденный перечень лекарственных препаратов для комплектации упаковок для оказания скорой медицинской помощи с 1 января 2021 года*
- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях**
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами**
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 - ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1165н

** Рекомендации:

Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКО, АССХ, 2012;

Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии

«Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013;

Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016, 2020;

Клинические рекомендации «Наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017;

Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.

ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента).

При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель фирмы-производителя в России
АО «ПРО.МЕД.ЦС»: 115193, Москва, 7-я Кожуховская ул., д. 15, стр. 1, пом. 4, этаж 4
Тел./факс: (495) 665-61-03

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

легких или бронхиальной астмой очевидны преимущества недигидропиридиновых антагонистов кальция. При неэффективности комбинированной терапии препаратами, урежающими сердечный ритм, может быть выполнена абляция атриовентрикулярного узла в сочетании с имплантацией искусственного водителя ритма [13].

Таким образом, согласно современным рекомендациям ESC/EACTS 2020г антиаритмическая терапия продолжает оставаться одним из важных

направлений в лечении пациентов с ФП. Раннее назначение антиаритмических препаратов и антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений, выполнение катетерной абляции позволяет не только улучшить качество жизни, но и прогноз пациентов с ФП.

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

Литература/References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-16. doi:10.1056/NEJMoa2019422.
4. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. doi:10.1016/s0735-1097(00)01116-5.
5. Heldal M, Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J*. 2013;Suppl.47:2-10. doi:10.3109/14017431.2012.740572.
6. Podzolkov VI, Tarzimanov AI. Propafenone in the Treatment of Cardiac Arrhythmias *Kardiologiya*. 2012;5:70-3. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. *Кардиология*. 2012;5:70-3.
7. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1721-5. doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.059
8. Andrade JG, MacGillivray J, Macle L, et al. Clinical effectiveness of a systematic "pill-in-the-pocket" approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):9-16. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
9. Miller ON, Starichkov SA, Pozdnyakov YuM, et al. Efficacy and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(4):55-71. (In Russ.) Миллер О. Н., Старичков С. А., Поздняков Ю. М. и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(4):55-71.
10. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub5.
11. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1275-85. doi:10.1001/jama.2019.0692. Erratum in: *JAMA*. 2019;321(23):2370. doi:10.1001/jama.2019.7682
12. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73. doi:10.1056/NEJMoa1001337.
13. Lim KT, Davis MJ, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007;9:498-505. doi:10.1093/europace/eum091.

Антикоагулянтная терапия при катетерной абляции фибрилляции и трепетания предсердий

Серова М.В.^{1,2}, Андреев Д.А.¹, Чашкина М.И.¹, Салпагарова З.К.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

²ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Катетерная абляция (КА) фибрилляции и трепетания предсердий сопряжена с высоким риском как перипроцедуральных тромбоэмболических событий, так и кровотечений. Достаточная антикоагуляция является обязательной для снижения риска развития осложнений. Цель обзора — анализ современных подходов к антикоагулянтной терапии при КА фибрилляции и трепетания предсердий, а также предоставление практической информации на основании сравнения действующих рекомендаций и существующей доказательной базы. Проведен поиск литературных источников, посвященных антикоагулянтной терапии при КА, в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science. Представлены результаты ключевых рандомизированных исследований и метаанализов, приведено сравнение текущих российских и международных рекомендаций. Обсуждены нерешенные вопросы, требующие проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, трепетание предсердий, антикоагулянтная терапия, периоперационное ведение.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Поступила 01/07-2021

Рецензия получена 05/07-2021

Принята к публикации 16/07-2021



Для цитирования: Серова М.В., Андреев Д.А., Чашкина М.И., Салпагарова З.К. Антикоагулянтная терапия при катетерной абляции фибрилляции и трепетания предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2974. doi:10.15829/1728-8800-2021-2974

Anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial fibrillation and flutter

Serova M.V.^{1,2}, Andreev D.A.¹, Chashkina M.I.¹, Salpagarova Z.K.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia

Catheter ablation (CA) of atrial fibrillation and flutter is associated with a high risk of both perioperative thromboembolic events and bleeding. Adequate anticoagulation is imperative to reduce the risk of complications. The aim of this review was to analyze modern approaches to anticoagulant therapy for CA of atrial fibrillation and flutter, as well as provide practical information based on a comparison of current guidelines and evidence base. The search for literature sources on anticoagulant therapy in CA was carried out in the PubMed, Scopus, Web of Science databases. The results of key randomized trials and meta-analyses are presented, and a comparison of current Russian and international guidelines is given. Unresolved issues requiring further research are discussed.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, atrial flutter, anticoagulant therapy, perioperative management.

Relationships and Activities. This article was financially supported by Pfizer. The article expresses the authors' position, which may differ from Pfizer.

Serova M.V.* ORCID: 0000-0003-0608-9205, Andreev D.A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Chashkina M.I. ORCID: 0000-0002-9593-6148, Salpagarova Z.K. ORCID: 0000-0002-3279-7566.

*Corresponding author:
yamafa@yandex.ru

Received: 01/07-2021

Revision Received: 05/07-2021

Accepted: 16/07-2021

For citation: Serova M.V., Andreev D.A., Chashkina M.I., Salpagarova Z.K. Anticoagulant therapy in catheter ablation of atrial fibrillation and flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2974. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2974

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yamafa@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 043-46-06

[Серова М.В.* — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, врач кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-0608-9205, Андреев Д.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор клиники кардиологии УКБ № 1, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Чашкина М.И. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-9593-6148, Салпагарова З.К. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3279-7566].

ABC — активированное время свертывания, ABK — антагонисты витамина K, ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, МНО — международное нормализованное отношение, МПП — межпредсердная перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, RR — относительный риск, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбозмобилические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, AXAFA-AFNET 5 — Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC — European Society of Cardiology, RE-CIRCUIT — Randomized Evaluation of Dabigatran Eteixilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy, VENTURE-AF — Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects under-going catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation.

Введение

Катетерная абляция (КА) является изученным и эффективным методом лечения фибрилляции предсердий (ФП). В настоящее время накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о преимуществах этого метода лечения перед медикаментозной антиаритмической терапией в удержании синусового ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [1, 2]. КА позволяет снизить частоту эпизодов аритмии, улучшить качество жизни пациентов за счет избавления от симптомов, вызванных ФП [3, 4]. Согласно результатам последних исследований, проведение КА на ранних сроках после выявления аритмии увеличивает эффективность тактики контроля ритма, замедляет прогрессирование заболевания и может рассматриваться как терапия первой линии у больных с пароксизмальной формой или персистирующей формой ФП без факторов риска рецидивирования аритмии [5-7]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка, наряду с положительным влиянием на частоту ФП и качество жизни, КА улучшает систолическую функцию левого желудочка, снижает частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а у ряда больных может снижать общую смертность [8-10]. Кроме того, существует тенденция к расширению группы пациентов, у которых может быть применена КА. Речь идет о больных, которые в незначительном количестве представлены в исследованиях. Согласно экспертному Согласительному документу по проведению катетерной и хирургической абляции ФП, КА ФП возможно рассматривать в качестве метода лечения ФП у больных более старшей (>75 лет) и более молодой возрастной группы (<45 лет), с гипертрофической кардиомиопатией, у атлетов и даже у ряда пациентов с бессимптомной ФП [11]. Ранее такие группы пациентов для проведения КА ФП не обсуждались.

КА относится к вмешательствам с высоким риском перипроцедуральных тромбозмобилических событий. Это связано с активацией как внутреннего, так и внешнего путей коагуляции во время операции, что обусловлено рядом факторов: контактом электродов с кровью и тканями, повреждением эндотелия и активацией воспаления при радиочастотных воздействиях и при транссептальной

пункции, выбросом протромбогенных субстанций из поврежденных клеток и провоспалительных цитокинов, активирующих свертывание крови, а также изменением внутрисердечной гемодинамики при восстановлении синусового ритма, которое зачастую достигается во время вмешательства [12]. Достаточная перипроцедуральная антикоагуляция является обязательной для снижения риска тромбозмобилических осложнений (ТЭО). В то же время КА сопряжена с риском кровотечений во время и после вмешательства, в т.ч. жизнеугрожающих, к которым, прежде всего, относится тампонада сердца. По результатам исследований суммарная частота любых осложнений от КА ФП, включая осложнения неясной значимости, такие как бессимптомные церебральные эмболии, может достигать 5-27%. Среди них — распространенность потенциально жизнеугрожающих ТЭО, непосредственно связанных с вмешательством (<1%), тампонады сердца (~1%), осложнения в области сосудистого доступа (2-4%) [2]. Это свидетельствует о том, что с развитием и совершенствованием данного метода лечения ФП, количество осложнений снижается, однако частота их развития сильно варьируется от учреждения к учреждению (от Центра к Центру) и зависит от множества факторов, связанных как с пациентом, так и с опытом оперирующего врача.

Материал и методы

Для составления обзора проведен поиск статей по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science с ключевыми словами “фибрилляция предсердий”, “катетерная абляция”, “трепетание предсердий”, “антикоагулянтная терапия”, “периперационное ведение”. Выбраны и проанализированы метаанализы, обзоры, рандомизированные исследования, действующие рекомендации, содержащие эти слова за 2010-2021 гг.

Результаты и обсуждение

Антикоагулянтная терапия до КА. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery) указано, что пациенты с факторами риска инсульта и ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), которым планируется проведение КА

ФП, должны принимать антикоагулянтную терапию в терапевтических дозах в течение минимум 3 нед. до вмешательства (I C). Альтернативой данной тактике является проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) до процедуры (IIa C) [2].

Наиболее неопределенным вопросом с точки зрения наличия четких указаний в рекомендациях и согласительных документах является необходимость проведения ЧП-ЭхоКГ непосредственно перед КА больным, которые находились на постоянной антикоагулянтной терапии (>3 нед.). Большинство специалистов, проводящих процедуру, предпочитают рутинно исключать внутрисердечный тромбоз посредством ЧП-ЭхоКГ или внутрисердечной эхокардиографии всем пациентам, которым планируется КА [11]. В то же время, целесообразность такого подхода в рандомизированных исследованиях не исследовалась.

Согласно экспертному Согласительному документу HRS/EHRA/ECAS 2017г (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), обоснованным, прежде всего, считается исключение внутрисердечного тромбоза с помощью ЧП-ЭхоКГ или внутрисердечной эхокардиографии больным с продолжающейся ФП на момент госпитализации для проведения КА (C-EO), а также пациентам с синусовым ритмом, которые не принимали антикоагулянтную терапию до вмешательства (IIa C-EO) [11]. Распространенность внутрисердечного тромбоза у пациентов, направленных на КА ФП, исследовалась Göldi T, et al. При проведении ЧП-ЭхоКГ 1358 пациентам тромбоз ушка левого предсердия выявлен в <1% случаев. В то же время у 46% пациентов из них на момент проведения исследования сохранялся синусовый ритм, 72% принимали антикоагулянты, у 18% был низкий риск ТЭО (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc) и у 46% регистрировалась пароксизмальная ФП [13]. Это свидетельствует о том, что регулярная антикоагулянтная терапия снижает до минимума риск внутрисердечного тромбоза. Однако среди больных, у которых выявлено данное осложнение, были те, у которых на момент проведения ЧП-ЭхоКГ регистрировался синусовый ритм, а также пациенты низкого риска развития инсульта, в т.ч. регулярно принимающие антикоагулянты.

Согласно российским клиническим рекомендациям “Фибрилляция и трепетание предсердий” (2020), больным, поступающим на процедуру КА с продолжающейся ФП, независимо от сроков приема антикоагулянтов рекомендовано исключение внутрисердечного тромбоза с помощью ЧП-ЭхоКГ. В то же время указано, что обоснованной тактикой является проведение этого исследования всем пациентам, которым планируется КА [1].

В соответствии с новым Согласительным документом Европейской ассоциации сердечного ритма

по практическому применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП от 2021г, также рекомендовано рутинное исключение внутрисердечного тромбоза перед КА, особенно пациентам, не принимающим антикоагулянты перед планируемым вмешательством [14].

Антикоагулянтная терапия во время КА. Общепринятым подходом в настоящее время является проведение КА “без отмены” пероральных антикоагулянтов или с “минимальной отменой”. Тактика выполнения вмешательства “без отмены” для препаратов с однократным суточным приемом означает, что пациент принял антикоагулянт за сутки до или спустя сутки после КА согласно расписанию, для антикоагулянтов с двухкратным приемом — до (утренняя доза) и после (вечерняя доза) процедуры, для антагонистов витамина К (ABK) — регулярный прием препаратов с поддержанием целевого значения международного нормализованного отношения (МНО). “Минимальная отмена” означает пропуск утренней дозы препарата перед процедурой для апиксабана и дабигатрана этексилата [14]. В российских рекомендациях используется термин “временный пропуск”, что означает отмену 1 дозы апиксабана и ривароксабана перед КА, в случае дабигатрана этексилата — последнего приема препарата за 12-30 ч до процедуры (в зависимости от функции почек). Следует отметить, что в разных исследованиях определение “минимальной отмены” варьируется, зачастую пропускается не одна, а две дозы антикоагулянта, изменяется время последнего приема ривароксабана и эдоксабана (Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории РФ), на что необходимо обращать внимание при трактовке результатов.

Дополнительно перед или сразу после пункции межпредсердной перегородки (МПП) внутривенно вводится гепарин 80-120 ЕД/кг с дальнейшей инфузией гепарина для поддержания уровня активированного времени свертывания крови (ABС) в течение операции >300-350 сек. Терапия “моста” (отмена перорального антикоагулянта с переходом на низкомолекулярные гепарины) не рекомендована, т.к. приводит к повышению риска периоперационных тромбозмболических событий и кровотечений.

В 2014г были опубликованы результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования COMPARE (The Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Catheter Ablation), в котором сравнивалась безопасность проведения КА без отмены ABK по сравнению с терапией “моста” [15]. Отмена варфарина являлась независимым предиктором повышения риска ТЭО и малых кровотечений. Частота инсульта в группе пациентов с терапией “моста” составила 4,9% по сравнению с 0,25% в группе больных, которым КА проводилась без

отмены АВК ($p < 0,001$), малых кровотечений 22 и 4,1%, соответственно ($p < 0,001$). Достоверной разницы в развитии больших кровотечений не выявлено.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) по сравнению с варфарином обладают более предсказуемым антикоагулянтным действием, в связи с чем получили широкое распространение среди пациентов с ФП. Однако различия фармакодинамики ПОАК и АВК не позволяют напрямую экстраполировать данные, полученные при применении варфарина при КА ФП на другие препараты.

Особенностью АВК является стабильное предсказуемое во время процедуры антикоагулянтное действие, напрямую зависящее от уровня АВС до операции, которое коррелирует с уровнем МНО, а также аддитивный синергизм варфарина и гепарина.

ПОАК характеризуются вариабельностью терапевтического действия у различных пациентов, зависимостью антикоагулянтного эффекта от уровня концентрации препарата в крови, отсутствием суммирующего воздействия с гепарином, а также применяемых в настоящее время в клинической практике общедоступных лабораторных критериев антикоагулянтного действия. Отмечено, что при проведении КА у пациентов, принимающих ПОАК, требуются большие дозы гепарина для поддержания целевого уровня АВС, период до достижения целевого АВС также дольше по сравнению с варфарином [16–20]. Кроме того, очевидно, что АВС не отражает общий уровень антикоагуляции во время операции.

Обзор ключевых исследований. По данным метаанализа Zhao Yu, et al. [21], в который включены 7996 пациентов из 19 исследований (18 обсервационных с контрольной группой и 1 рандомизированное), ПОАК не повышали риск ТЭО во время КА и ассоциировались с меньшим риском кровотечений по сравнению с тактикой проведения процедуры на фоне продолжения приема варфарина — относительный риск (RR)=0,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,64–0,95 ($p=0,001$). Однако в метаанализ вошли исследования с применением двух разных тактик антикоагуляции ПОАК: без отмены (последний прием препарата в течение периода < 24 ч перед КА) и с отменой (последний прием препарата в период > 24 ч до КА). В подгрупповом анализе продемонстрировано, что достоверное снижение количества кровотечений регистрировалось только у больных, которым КА проводилась с отменой ПОАК.

Позднее в метаанализе Mao Y-J, et al. [22] (9 исследований, 2578 больных) было показано, что проведение КА даже с “минимальной отменой” приводит к увеличению случаев бессимптомного инсульта. Напротив, КА без отмены ПОАК в пери-

операционном периоде сопровождалась значимым снижением риска бессимптомных церебральных повреждений (RR 0,44, 95% ДИ: 0,23–0,83, $p=0,01$) при одинаковом риске больших кровотечений (RR 0,92, 95% ДИ: 0,43–2,00, $p=0,84$) и симптомных инсультов/транзиторных ишемических атак (RR 0,77, 95% ДИ: 0,22–2,72, $p=0,69$).

Результаты последнего метаанализа свидетельствуют о безопасности проведения КА без отмены ПОАК [23]. В метаанализ были включены 3 рандомизированных и 9 когортных исследований, сравнивающих две антикоагулянтные стратегии: на фоне продолжения терапии АВК и ПОАК. Пропуск или уменьшение дозы ПОАК в день или накануне процедуры являлись критерием исключения. Суммарно в метаанализ включено 4962 больных, из них у 2504 (почти 50%) пациентов КА проведена без отмены ПОАК, у остальных — на фоне терапии АВК. Частота ишемических церебральных событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака) была низкой при применении обеих тактик антикоагуляции: 0,08% в группе ПОАК и 0,16% в группе АВК ($p=0,51$). Проведение КА без отмены ПОАК сопровождалось снижением риска больших кровотечений вдвое: 0,9% среди пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с 2% у больных на терапии АВК. Частота гемотампонады была сопоставимой в обеих группах. Подгрупповой анализ, в который были включены только те исследования, в которых проводилось сравнение с аналогичной контрольной выборкой, подтвердил данные результаты.

Рандомизированные исследования, посвященные изучению безопасности проведения КА без отмены ПОАК, представлены в небольшом количестве и являются, в основном, пилотными из-за малой выборки включенных больных. Исключение составляет исследование AXAFA-AFNET 5 (Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: comparison to VKA therapy), которое спланировано по статистическому принципу доказательства не меньшей эффективности данной тактики с использованием апиксабана по сравнению с КА без отмены АВК. Результаты основных рандомизированных исследований представлены в таблице 1.

VENTURE-AF (Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted Rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects under-going catheter ablation for non-valvular Atrial Fibrillation) — первое проспективное рандомизированное исследование, оценивающее безопасность ривароксабана в дозе 20 мг/сут. при КА (с предпочтительным приемом препарата вечером накануне процедуры) по сравнению с варфарином [17]. Всего включено 248 больных (124 пациента в каждой группе). Первичная конечная точка безопасности (большие кро-

Таблица 1

Результаты ключевых РКИ

Исследование	Дизайн	Количество больных, ПОАК/АВК	Препарат, дозировка	Период наблюдения	Конечные точки	Исход: ПОАК/АВК	p
VENTURE-AF	РКИ, 1:1	124/124	Ривароксабан, 20 мг 1 раз/сут.	30±5 дней	первичная конечная точка: большое кровотечение (ISTH, GUSTO или TIMI) после КА вторичная конечная точка: тромбоэмболические события любые кровотечения	0/1 (0,4%) 0/2 (0,8%) 21/18	нд
RE-CIRCUIT	РКИ, 1:1	317/318	Дабигатран этексилат, 150 мг 2 раза/сут.	8 нед.	первичная конечная точка: большое кровотечение (ISTH) после КА вторичная конечная точка: тромбоэмболические события малые кровотечения	5 (1,6%)/22(6,9%) 0/1 59 (18,6%)/54 (17,0%)	<0,001 нд
AXAFA-AFNET 5*	РКИ, 1:1	318/315	Апиксабан, 5 мг 2 раза/сут. (либо 2,5 мг 2 раза/сут.) [†]	3 мес.	первичная конечная точка: смерть, инсульт, большое кровотечение (BARC, TIMI, ISTH) бессимптомные церебральные эмболии	22 (6,9%)/23 (7,3%) 44 из 162 (27,2%)/40 из 161 (24,8%)	0,0002 для гипотезы “не хуже” [#] p=0,64
ELIMINATE-AF	РКИ, 2:1 [†]	375/178 [§]	Эдоксабан, 60 мг 1 раз/сут. [‡]	90 дней	первичная конечная точка: смерть, инсульт, большое кровотечение (ISTCH) бессимптомные церебральные эмболии	10 (2,7%)/3 (1,7%) ^{**} 16 (13,8%)/5 (9,6%)	ОР (95% ДИ) 1,6 (0,44-5,78) p=0,62

Примечание: АВК — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, нд — недостоверно, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ELIMINATE-AF (Evaluation of Edoxaban Compared With VKA in Subjects Undergoing Catheter Ablation of Non-valvular Atrial Fibrillation (ELIMINATE-AF)). * — AXAFA-AFNET 5 — единственное исследование к настоящему времени, построенное по принципу доказательства “не меньшей эффективности” одной тактики антикоагуляции по отношению к другой. Остальные исследования являются экспериментальными; [†] — рандомизация 2:1 (группа эдоксабана: группа АВК); [§] — группа больных, которые получили исследуемый препарат и КА; [‡] — редуцированная доза апиксабана применялась в случае наличия у пациента двух из следующих трех характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина ≥1,5 мг/дл; [†] — редуцированная доза эдоксабана применялась при наличии критериев снижения дозы: скорость клубочковой фильтрации 15-50 мл/мин, вес ≤60 кг или прием селективных ингибиторов Р-гликопротеина; [#] — статистическая достоверность исследуемой гипотезы “апиксабан не хуже АВК в отношении развития первичной конечной точки”; ^{**} — частота первичной конечной точки в группе больных, которые получили исследуемый препарат и которым проведена КА, за период от начала КА до окончания исследуемого периода.

вотечения), а также вторичная конечная точка (тромбоэмболические события: инсульт, системные тромбоэмболии, инфаркт, сердечно-сосудистая смерть) зарегистрированы в незначительном количестве: в 1-м (0,4%) и в 2-м (0,8%) случаях, соответственно. Все события выявлены в группе пациентов, которым КА проводилась на фоне терапии варфарином, однако их малое количество не позволило говорить о статистической значимости данных различий. Следует отметить преимущественно пароксизмальный характер ФП (73% пациентов) и низкий средний балл по шкале CHA₂DS₂-

VASc (1,6) у включенных больных. В исследовании VENTURE-AF продемонстрирована возможность проведения КА без отмены ривароксабана в дозе 20 мг/сут. Однако следует обратить внимание на то, что исследуемую группу составили больные невысокого риска ТЭО. Кроме того, малая выборка не позволяет делать выводы о преимуществах одной тактики перед другой.

Безопасность КА без отмены дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут. оценивалась в многоцентровом рандомизированном экспериментальном исследовании RE-CIRCUIT (Randomized

Evaluation of Dabigatran Etxilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy) [18]. В исследование включено 704 больных, из них 635 проведена процедура КА: 317 на фоне приема дабигатрана этексилата и 318 — варфарина. Период наблюдения составил 8 нед. У 2/3 пациентов была диагностирована пароксизмальная ФП, у 1/3 больных — персистирующая и длительно персистирующая ФП. ХСН встречалась в 10% случаев, хроническая болезнь почек (ХБП) у 2-4% больных. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 2-2,2. Объем процедуры определялся локально на основании опыта и решения конкретного Центра. В группе дабигатрана этексилата зарегистрировано статистически значимо меньше больших кровотечений, в т.ч. гемотампонад и гематом в области сосудистого доступа, по сравнению с группой варфарина: 5 (1,6%) и 22 (6,9%) события, соответственно. Большинство случаев расценены как связанные с процедурой КА. Только 5 кровотечений возникли в отдаленные сроки после КА в группе варфарина и не рассматривались как связанные с операцией, однако даже при их исключении из анализа различия достигают статистической значимости. Следует отметить, что время нахождения МНО в целевом диапазоне в исследуемый период составляло 66%, что ниже рекомендованного значения. При этом возникновение кровотечения четко не коррелировало с высокими значениями МНО или АВС. Важным наблюдением являлось то, что кровотечения на фоне терапии дабигатраном этексилатом возникли у больных, которые приняли препарат в течение 4 ч до операции (3 пациента) или в период с 4 до 8 ч до КА (2 пациента), т.е. на пике концентрации препарата. Частота ТЭО была очень низкой и сопоставимой при обеих тактиках антикоагуляции (1 транзиторная ишемическая атака в группе варфарина). Частота малых кровотечений значимо не различалась.

Эффективность и безопасность КА ФП без отмены апиксабана по сравнению с аналогичной тактикой применения АВК изучалась в проспективном открытом рандомизированном исследовании AXAFA-AFNET 5 [19].

Это единственное к настоящему времени исследование, построенное по принципу доказательства “не меньшей эффективности” одной тактики антикоагуляции по отношению к другой. Были рандомизированы 674 больных: 338 пациентам проведена КА ФП на фоне непрерывной терапии апиксабаном (в дозе 5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.) с последним приемом препарата утром в день процедуры, 336 пациентам — на фоне АВК (с поддержанием целевого МНО 2,0-3,0). В исследование включались только больные с факторами риска ТЭО ФП — наличием ≥ 1 балла по шкале CHADS₂ — Congestive

Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 балл), (возраст ≥ 75 лет, ХСН, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт в анамнезе) со средним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2,4. Следует отметить, что больные исследуемой выборки были старше (в среднем, на 4-5 лет), чем в предыдущих исследованиях, с большей распространенностью персистирующей и длительно персистирующей ФП (42%) и ХСН (23,7%). При этом при рандомизации учитывалась форма ФП, что важно, т.к. известно, что у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП риск периоперационных осложнений выше. В 2/3 случаев проведена радиочастотная абляция и в 1/3 случаев — криоабляция ФП, 90% больным изолированы устья легочных вен, 9,3% — операция дополнена другими воздействиями на усмотрение Центра. Исследуемые группы были сопоставимы по клиническим характеристикам и особенностям процедуры. Кроме того, следует отметить высокое значение времени нахождения МНО в целевом диапазоне (84%) у больных, принимающих АВК. Период наблюдения составил 3 мес.

Первичная конечная точка (смерть, инсульт или большое кровотечение), которая оценивалась только у больных, которые получили исследуемые препараты и КА, зарегистрирована у 22 (7,1%) из 318 пациентов в группе апиксабана и у 23 (6,9%) из 315 больных в группе АВК (“не хуже контроля” $p=0,0002$). Статистически достоверных различий не получено при анализе отдельных составляющих первичной конечной точки “частота развития инсульта или транзиторной ишемической атаки, смерти, тампонады, кровотечений по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) и кровотечений из сосудистого доступа”. Несмотря на то, что в исследование включены пациенты с высоким риском ТЭО, по сравнению с предыдущими исследованиями, зарегистрировано только 2 инсульта, что по частоте сопоставимо с результатами VENTURE-AF и RE-CIRCUIT.

Одной из вторичных конечных точек в исследовании AXAFA-AFNET 5 являлась частота бессимптомных церебральных эмболий при обеих тактиках антикоагуляции, кроме того у больных в динамике оценивалась когнитивная функция. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенных изображений в течение 48 ч после КА (323 больных) частота выявления небольших повреждений головного мозга была сопоставима и составила 27,2% в группе апиксабана и 24,8% в группе АВК ($p=0,635$). Интересно, что развитие данных церебральных изменений на когнитивную функцию у исследуемых больных не влияло. Исходно когнитивные нарушения, определяемые по Монре-

альской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), выявлялись у 188 (30%) из 619 больных.

По окончании исследования зарегистрировано увеличение баллов по шкале MoCA без статистически значимых различий между исследуемыми группами, а также между больными с наличием или отсутствием изменений при МРТ головного мозга. В конце периода наблюдения только у 141 (7,2%) из 607 пациентов регистрировались легкие когнитивные нарушения. Кроме того, отмечено улучшение качества жизни при оценке по шкале SF-12 (Short Form Health Survey) и шкале Карновского, сопоставимое в обеих группах.

Ранее в многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании “случай-контроль”, в которое включены 400 пациентов (200 больных в группу КА без отмены апиксабана и 200 в контрольную группу на фоне терапии АВК, аналогичную по основным клиническим характеристикам), также была продемонстрирована сопоставимая с АВК безопасность апиксабана в отношении развития больших и малых кровотечений (суммарно 4,5% по сравнению с 3%, соответственно, $p=0,43$ [24]. Симптомных ТЭО не зарегистрировано, несмотря на то, что исследуемую группу составили больные с преимущественно персистирующей (58,5%) и длительно персистирующей (25%) формой ФП, со средним возрастом $65,9 \pm 9,9$ лет и средним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc — $2,3 \pm 1,4$. При проведении МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений у 29 больных, принимающих апиксабан, признаков повреждения головного мозга не выявлено. Следует отметить высокое среднее значение ABC в группе апиксабана ($342 \pm 23,1$) и большее количество дополнительных болюсных введений гепарина во время операции — в среднем $3,6 \pm 1,4$ инъекций за процедуру по сравнению с $1,6 \pm 0,7$ в группе АВК.

Таким образом, по данным имеющихся исследований препаратов, зарегистрированных в РФ, тактика проведения КА без отмены ПОАК обладает сопоставимой безопасностью с процедурой на фоне АВК. Риск ТЭО низкий и в проведенных исследованиях существенно не различался между разными ПОАК и между ПОАК и АВК. КА на фоне дабигатрана этексилата ассоциировалась с меньшим количеством больших кровотечений по сравнению с АВК. Разницу в частоте больших кровотечений по шкале ISTH, полученную в исследованиях RE-CIRCUIT и AXAFA-AFNET 5, исследователи связывают с возможными различиями в факторах риска кровотечений в исследуемых выборках (в AXAFA-AFNET 5 включались больные более старшей возрастной группы и с более высоким риском ТЭО), а также с более высоким временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов,

принимающих АВК в AXAFA-AFNET 5 (84%), по сравнению с больными в RE-CIRCUIT (66%).

Крупных рандомизированных исследований, сравнивающих безопасность и эффективность КА без отмены ПОАК с тактикой “минимальной отмены” (пропуск утренней дозы ПОАК, которые необходимо принимать 2 раза/сут.), не проводилось. Метаанализы с использованием доступных данных свидетельствуют в пользу преимущества первой тактики вследствие повышения риска бессимптомных церебральных эмболий даже при “минимальной отмене” ПОАК [21-23].

По данным опроса, проведенного в 35 Центрах Германии в 2018-2019гг, большинство (54%) специалистов используют подход “минимальной отмены” ПОАК, 37% оперируют с отменой ПОАК и только 9% — на фоне продолжения терапии ПОАК.

В то же время, отмечена тенденция к увеличению Центров, оперирующих без отмены ПОАК, в течение 12 мес. на 9% [25].

В рандомизированном исследовании AEIOU (Apixaban Evaluation of Interrupted Or Uninterrupted Anticoagulation for Ablation of Atrial Fibrillation) применение апиксабана с “минимальной отменой” (145 больных) при КА или без отмены препарата (150 больных) не сопровождалось увеличением риска ТЭО (инсульт, транзиторная ишемическая атака не зарегистрированы) при сопоставимом количестве кровотечений при сравнении обеих тактик друг с другом и с АВК [26].

Обзор действующих рекомендаций и официальных инструкций по применению препаратов. В соответствии с действующими российскими клиническими рекомендациями по лечению пациентов с ФП и трепетанием предсердий 2020г проведение КА возможно как без отмены, так и с временным пропуском ПОАК (пропуск одной дозы ривароксабана или апиксабана или последнего приема дабигатрана этексилата за 12-30 ч до операции). Выбор оставлен на усмотрение Центра, проводящего процедуру. В случае отмены ПОАК, рекомендован пропуск 1 дозы апиксабана или ривароксабана, в случае приема дабигатрана этексилата — отмена препарата за 12-30 ч до вмешательств, в зависимости от функции почек. Пациентам, принимающим АВК, рекомендовано проводить КА без отмены антикоагулянта [1].

ESC совместно с EACTS рекомендуют проводить КА ФП без отмены АВК и ПОАК (I A) [2].

Согласно новому Согласительному документу Европейской ассоциации сердечного ритма по практическому применению ПОАК у пациентов с ФП от 2021г [14], из препаратов, зарегистрированных в РФ, ривароксабан рекомендовано принимать вечером накануне КА, тогда как прием апиксабана или дабигатрана этексилата в день процедуры может быть продолжен или пропущена только

1 утренней дозы. Выбор тактики периоперационной антикоагуляции в последнем случае может зависеть от множества факторов, включая индивидуальный риск кровотечений и ТЭО, функцию почек, рутинное введение гепарина до пункции МПП и применение протамина сульфата перед удалением катетеров, доступность дополнительных визуализирующих методик при проведении пункции МПП. Обе тактики на сегодняшний день являются допустимыми. В случае пропуска утренней дозы первый прием ПОАК рекомендован через 3–5 ч после КА. При переходе на тактику проведения КА на фоне продолжения терапии ПОАК крайне важно учитывать опыт оперирующего специалиста, объем проведенных процедур в данном Центре, доступность кардиохирургической поддержки.

В официальной инструкции по применению дабигатрана этексилата указано, что у пациентов, принимающих препарат в дозе 150 мг 2 раза/сут., КА ФП может быть проведена без перерыва в приеме препарата. Следует отметить, что относительно редуцированной дозы рекомендаций нет.

В инструкции по применению ривароксабана отсутствуют разделы, посвященные отдельно КА. Даны рекомендации по ведению пациентов при необходимости хирургического вмешательства или инвазивной процедуры. Согласно инструкции, прием ривароксабана следует прекратить как минимум за 24 ч до операции.

Согласно инструкции по медицинскому применению апиксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом перед катетерной аблацией.

Любых перерывов в применении апиксабана, включая временные, следует избегать.

Антикоагулянтная терапия после КА. При проведении КА без отмены антикоагулянтов следующий прием препарата осуществляется в соответствующее время. При выборе тактики минимальной или временной отмены антикоагулянтов — первый прием ПОАК осуществляется через 3–5 ч после процедуры при условии адекватного гемостаза в области сосудистого доступа. Перед возобновлением терапии желательным является исключение перикардального выпота [1, 2, 11, 14].

После КА решение о продолжении антикоагулянтной терапии должно основываться на анализе факторов риска ТЭО ФП согласно действующим рекомендациям, а не на эффективности самой процедуры. Больным с низким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (0–1 балл) рекомендован прием ПОАК, как минимум, в течение 2 мес. после КА [1, 2, 11, 14].

Нерешенные проблемы. Несмотря на сопоставимый профиль безопасности двух тактик антикоагуляции: без отмены ПОАК или АВК, ряд вопросов остается нерешенным. Необходимо проведе-

ние рандомизированных исследований с большим количеством включенных больных для получения статистически достоверной разницы. Неясно, можно ли экстраполировать результаты проведенных исследований на более тяжелых пациентов: более старшей возрастной группы, с ХСН, ХБП, высоким баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Остается неопределенной клиническая значимость бессимптомных церебральных эмболий, которые обнаруживаются в короткие сроки после КА.

В исследованиях Medi C, et al. [27] и Schwarz N, et al. [28] продемонстрировано ухудшение когнитивной функции у больных через 3 мес. после КА, однако процедура проводилась с применением “терапии моста”. Напротив, в исследовании AXAFA-AFNET 5 обнаружение церебральных повреждений не ассоциировалось с ухудшением когнитивной функции. Кроме того, одним из факторов возникновения данного осложнения может быть недостижение целевого ABC или более длительный период до достижения целевого ABC в ряде исследований. Di Biase L, et al. [29] продемонстрировали, что только строгое следование протоколу антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде позволяет избежать бессимптомных повреждений головного мозга. Нецелевое МНО в день операции, отсутствие введения гепарина до транссептальной пункции и уровень ABC <300 сек в ≥2 последовательных измерениях являлись факторами риска развития бессимптомных инсультов у больных, подвергшихся КА. Также частично церебральные повреждения могли быть обусловлены воздушными эмболиями или эмболией тканевого детрита.

Отсутствуют достаточные данные о безопасности КА на фоне приема редуцированной дозы ПОАК. Только в AXAFA-AFNET 5 изучались обе дозы апиксабана (5 мг 2 раза/сут. и 2,5 мг 2 раза/сут.), однако количество включенных больных с уменьшенной дозой препарата не указано. В исследованиях RE-CIRCUIT и VENTURE-AF сниженные дозировки не изучались.

Необходим поиск иных, кроме ABC, лабораторных критериев, отражающих общий уровень антикоагуляции, у больных на фоне терапии ПОАК.

Неясным остается и вопрос, насколько безопасно проведение КА без отмены ПОАК у больных с ХБП. В российских клинических рекомендациях (2020) указано, что отменять дабигатран этексилат следует за 12–30 ч до КА, ориентируясь на функцию почек [1]. Однако данная рекомендация основана на мнении экспертов, а более детальные инструкции отсутствуют. Эти вопросы должны стать предметом изучения в планируемых исследованиях.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу того, что КА на фоне терапии ПОАК об-

ладает сопоставимой безопасностью и эффективностью по сравнению с КА у больных, принимающих АВК. Допустимым является проведение процедуры как без отмены, так и с минимальной отменой ПОАК. Накопленные данные свидетельствуют в пользу первой тактики вследствие меньшего риска развития бессимптомных церебральных эмболий. Выбор протокола приема антикоагулянта в периоперационный период должен зависеть как от индивидуальных факторов риска кровотечений и ТЭО пациента, так и от опыта оперирующего специалиста, наличия кар-

диохирургической поддержки, возможности проведения внутрисердечной эхокардиографии при пункции МПП и других факторов. Необходимо проведение исследований и регистров с большим количеством больных для возможности экстраполировать существующие данные на все группы пациентов.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Литература/References

1. Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilyeva EYu, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1059-68. doi:10.1001/jama.2019.0335.
4. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA. 2019; 321:1275-85. doi:10.1001/jama.2019.0692.
5. Kuck KH, Lebedev D, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). Europace. 2021;23:362-9. doi:10.1093/europace/ euaa298.
6. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial of atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:305-15. doi:10.1056/NEJMoa2029980.
7. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. N Engl J Med. 2021;384:316-24. doi:10.1056/NEJMoa2029554.
8. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
9. Packer DL, Monahan KH, Al-Khalidi HR, et al. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANA Trial. Heart Rhythm. 2019;16(Suppl):S35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.
10. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, et al. Generalizability of the CASTLE-AF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. Heart Rhythm. 2020;17:1057-65. doi:10.1016/j.hrthm.2020.02.030.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2018;20(1):e1-160. doi:10.1093/europace/eux274.
12. Martin A-C, Godier A, Narayanan K, et al. Management of Intraprocedural Anticoagulation in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Understanding the Gaps in Evidence. Circulation. 2018;138:627-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033326.
13. Göldi T, Krisai P, Knecht S, et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5:1406-14. doi:10.1016/j.jacep.2019.09.003.
14. Steffell 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.
15. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural Stroke and Bleeding Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With Different Anticoagulation Management. Results From the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) Randomized Trial. Circulation. 2014;129:2638-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.
16. Konduru SV, Cheema AA, Jones Ph, et al. Differences in intraprocedural ACTs with standardized heparin dosing during catheter ablation for atrial fibrillation in patients treated with dabigatran vs. patients on uninterrupted warfarin. J Interv Card Electrophysiol. 2012;35:277-84. doi:10.1007/s10840-012-9719-9.
17. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015;36:1805-11. doi:10.1093/eurheartj/ehv177.
18. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017;376:1627-36. doi:10.1056/NEJMoa1701005.
19. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. Eur Heart J. 2018;39:2942-55. doi:10.1093/eurheartj/ehy176.
20. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. Eur Heart J. 2019;40:3013-21. doi:10.1093/eurheartj/ehz190.
21. Zhao Yu, Yang Yu, Tang X, et al. New oral anticoagulants compared to warfarin for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a meta-analysis of

- continuous or interrupted new oral anticoagulants during ablation compared to interrupted or continuous warfarin. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;267-82. doi:10.1007/s10840-016-0221-7.
22. Mao Y-J, Wang H, Huang P-F. Peri-procedural novel oral anticoagulants dosing strategy during atrial fibrillation ablation: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(10):1104-14. doi:10.1111/pace.14040.
23. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, et al. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2018;15:107-15. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.011.
24. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, et al. Feasibility And Safety of uninterrupted peri-procedural Apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results From a Multicenter Study. *Heart Rhythm.* 2015;12(6):1162-8. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.028.
25. Bejinariu AG, Makimoto S, Wakili R, et al. One-year course of periprocedural anticoagulation in atrial fibrillation ablation: results of a German nationwide survey. *Cardiology.* 2020;145(10):676-81. doi:10.1159/000509399.
26. Reynolds MR, Allison JS, Natale A, et al. A Prospective Randomized Trial of Apixaban Dosing During Atrial Fibrillation Ablation. The AEIOU Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(5):580-8. doi:10.1016/j.jacep.2017.11.005.
27. Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle Post-Procedural Cognitive Dysfunction After Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:531-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.073.
28. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, et al. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1761-7. doi:10.1016/j.hrthm.2010.07.035.
29. Di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):791-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.003.

Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза и имплантированным модулятором сердечной сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение

Ускач Т.М.^{1,2}, Сафиуллина А.А.¹, Шарапова Ю.Ш.¹, Аманатова В.А.¹, Петрухина А.А.¹,
Макеев М.И.¹, Терещенко С.Н.^{1,2}

¹ФГБУ "Научный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО
"Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

В статье представлено клиническое наблюдение пациента 28 лет с дилатационной кардиомиопатией смешанного генеза: некомпактный миокард и кардиотоксичность вследствие полихимиотерапии, которая привела к развитию тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН). На фоне оптимальной медикаментозной терапии пациенту было имплантировано устройство для модуляции сердечной сократимости с целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов ХСН. Комплексная терапия привела к значительному клиническому улучшению и положительной динамике параметров эхокардиографии. Описанный пример демонстрирует 4-летнее наблюдение пациента с низкой фракцией выброса левого желудочка и имплантированным модулятором сердечной сократимости, состояние которого после нескольких серьезных декомпенсаций ХСН удалось стабилизировать.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, некомпактная кардиомиопатия, кардиотоксичность, модуляция сердечной сократимости.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/02-2021

Рецензия получена 26/03-2021

Принята к публикации 04/05-2021



Для цитирования: Ускач Т.М., Сафиуллина А.А., Шарапова Ю.Ш., Аманатова В.А., Петрухина А.А., Макеев М.И., Терещенко С.Н. Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза и имплантированным модулятором сердечной сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2811. doi:10.15829/1728-8800-2021-2811

Four-year follow-up of a patient with mixed cardiomyopathy and an implanted cardiac contractility modulation device: a case report

Uskach T.M.^{1,2}, Safiullina A.A.¹, Sharapova Yu. Sh.¹, Amanatova V.A.¹, Petrukhina A.A.¹, Makeev M.I.¹, Tereshchenko S.N.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

The article presents a case report of a 28-year-old male patient with mixed dilated cardiomyopathy: myocardial noncompaction and chemotherapy-related cardiotoxicity, which led to severe heart failure (HF). With optimal drug therapy, the patient was implanted with a cardiac contractility modulation device in order to improve exercise tolerance, quality of life and relieve HF symptoms. Complex therapy has led to significant clinical and echocardiographic improvement. This case demonstrates a 4-year follow-up of a patient with a reduced left ventricular ejection fraction and an implanted cardiac contractility modulation device, whose condition, after several severe HF decompensations, was stabilized.

Keywords: heart failure, non-compaction cardiomyopathy, cardiotoxicity, cardiac contractility modulation.

Relationships and Activities: none.

Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Safiullina A.A. ORCID: 0000-0003-3483-4698, Sharapova Yu. Sh.* ORCID: 0000-0003-4767-

198X, Amanatova V.A. ORCID: 0000-0002-0678-9538, Petrukhina A.A. ORCID: 0000-0002-4570-3258, Makeev M.I. ORCID: 0000-0002-4779-5088, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author:
yulduzsharapova@mail.ru

Received: 15/02-2021

Revision Received: 26/03-2021

Accepted: 04/05-2021

For citation: Uskach T.M., Safiullina A.A., Sharapova Yu. Sh., Amanatova V.A., Petrukhina A.A., Makeev M.I., Tereshchenko S.N. Four-year follow-up of a patient with mixed cardiomyopathy and an implanted cardiac contractility modulation device: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2811. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2811

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yulduzsharapova@mail.ru

Тел.: +7 (916) 071-00-45

[Ускач Т.М. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Сафиуллина А.А. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-3483-4698, Шарапова Ю.Ш.* — врач-аспирант отдела, ORCID: 0000-0003-4767-198X, Аманатова В.А. — врач-аспирант отдела, ORCID: 0000-0002-0678-9538, Петрухина А.А. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-4570-3258, Макеев М.И. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-4779-5088, Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

КВД — кардиовертер дефибриллятор, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МСС — модуляция сердечной сократимости, НКМ — некомпактная кардиомиопатия, НМ — некомпактный миокард, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, ПикVO₂ — пиковое потребление кислорода, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографическое, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент пропептида натрийуретического гормона.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, распространённость которого имеет тенденцию к дальнейшему росту. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения, улучшением выживаемости после острых состояний, совершенствованием терапевтических и хирургических методов лечения, а также все большим распространением заболеваний, способствующих развитию ХСН, таких, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и т.д. [1, 2].

К числу причин ХСН, которые стали чаще выявляться в последние годы, относятся некомпактная кардиомиопатия (НКМ) и кардиотоксичность химиотерапии при онкологических заболеваниях. НКМ характеризуется повышенной трабекулярностью в сочетании с глубокими межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [3]. Специфических клинических проявлений НКМ нет и ХСН — ведущий симптомокомплекс, который носит как систолический, так и диастолический характер [4].

Ведение пациентов с ХСН является сложной задачей и требует, помимо назначения оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), использования эффективных и современных интервенционных методов, таких как имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД), приборов для сердечной ресинхронизирующей терапии, модуляторов сердечной сократимости и др. [5].

В последние годы возрастает интерес к применению метода модуляции сердечной сократимости (МСС), который может быть использован у пациентов с симптомной ХСН на фоне ОМТ с продолжительностью комплекса QRS <130 мс и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <45% [5, 6].

Механизм действия МСС опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного импульса высокого напряжения в перегородку правого желудочка в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита. В это время импульсы МСС не могут вызвать новый потенциал действия в кардиомиоцитах и, следовательно, внеочередное сокращение. Во избежание проаритмогенного эффекта МСС-терапии автоматически отслеживаются эпизоды тахикардии и преждевременной деполяризации желудочков без нанесения импульсов в это время. Стимулы МСС повторяются примерно че-

рез 30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса амплитудой 7 В, общей продолжительностью ~20 мс [7, 8]. МСС-терапия оказывает влияние на сократимость сердца посредством нескольких механизмов: с одной стороны, это острое непосредственное воздействие на метаболизм Ca²⁺ в кардиомиоците, а с другой, — воздействие длительной МСС-терапии на экспрессию генов, ответственных за синтез молекул, которые участвуют в регуляции обмена Ca²⁺ [9]. Согласно проведенным клиническим исследованиям, при имплантации устройств модуляции сердечной сократимости наблюдалось снижение функционального класса (ФК) ХСН по NYHA (New-York Heart Association), улучшение качества жизни пациентов, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), увеличение пикового потребления кислорода [10, 11]. Есть также данные об улучшении сократительной способности миокарда, прироста ФВ ЛЖ в течение раннего периода наблюдения [12] и снижение частоты ежегодной госпитализации, улучшение выживаемости пациентов [13].

Приводим клинический случай применения МСС-терапии у пациента с ХСН при кардиомиопатии смешанного генеза.

Клинический случай

Пациент М. 28 лет, в августе 2016г был госпитализирован в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России с жалобами на слабость, одышку и тяжесть за грудиной при физической нагрузке и в горизонтальном положении. Из анамнеза известно, что пациент в возрасте 13 лет (2001г) перенёс острый миелобластный лейкоз, по поводу которого проводились курсы химиотерапии по протоколу AML-BFM-87 (даунорубин, цитозар, вепезид), далее в течение двух лет получал поддерживающие курсы химиотерапии препаратами цитозар, 6-меркаптопурин. В течение последующих 15 лет — состояние стойкой ремиссии, наблюдается гематологом. С 14 лет страдает хроническим гепатитом С и G, по поводу чего обследовался и лечился: проводилась терапия вифероном, рибавирином, циклофероном, по данным ультразвукового исследования печени в динамике и эластографии печени — незначительные диффузные изменения печени, отсутствие фиброзных изменений паренхимы. После проведенной химиотерапии пациент регулярно проходил эхокардиографическое

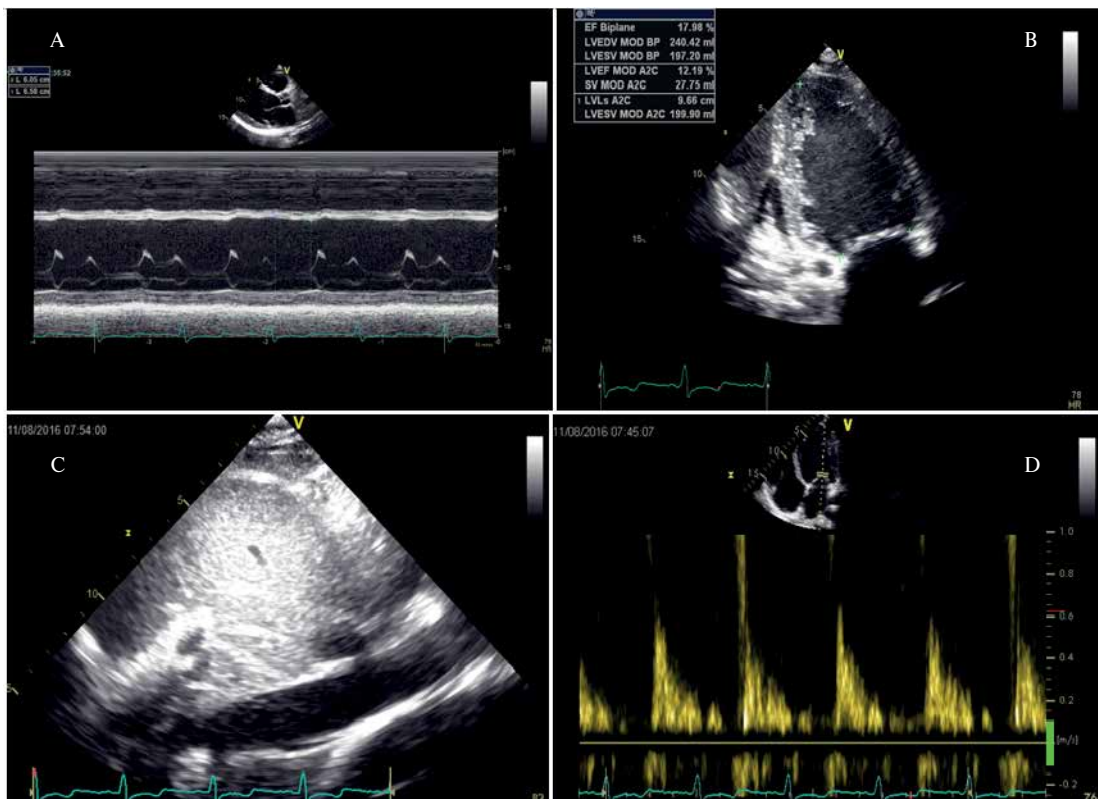


Рис. 1 Трансторакальная ЭхоКГ от 2016г: КДР ЛЖ =6,6 см, КСР =6,1 см, ЛП =4,3 см, Vлп =97 мл (А); КДО ЛЖ =240 мл, КСО =197 мл, ФВ ЛЖ (биплан, Симпсон) ~18% (В); СДЛА 56 мм рт.ст. (С); признаки диастолической дисфункции по рестриктивному типу (D).

(ЭхоКГ) обследование. В динамике наблюдалось снижение ФВ ЛЖ с исходных 67% в 2003г до 30% в 2008г. Тем не менее, пациент чувствовал себя удовлетворительно, был физически активен, занимался спортом. Клиническое ухудшение состояния произошло в мае 2016г, когда после острой респираторной инфекции стал отмечать снижение переносимости физических нагрузок, что проявлялось быстрой утомляемостью, одышкой при привычных ранее объемах работы, эпизоды дискомфорта в грудной клетке при нагрузке и в горизонтальном положении, а также сухой кашель. В течение 3 мес. состояние пациента прогрессивно ухудшалось и в июле 2016г он был госпитализирован в стационар по месту жительства с клиникой сердечной астмы, где при обследовании было выявлено снижение ФВ ЛЖ до 24%, пристеночный тромбоз ЛЖ, повышение давления в легочной артерии (СДЛА) — 62 мм рт.ст., расширение всех камер сердца, выраженный диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, нарушение диастолической функции миокарда по рестриктивному типу. Был выставлен диагноз дилатационной кардиомиопатии. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

При поступлении у пациента наблюдалась тяжелая декомпенсация ХСН, уровень BNP — 1337,5

нг/мл (N=0-125 нг/мл), по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено нарушение легочной гемодинамики, венозный застой 2 ст., следовое количество жидкости в синусах, сердце в поперечнике расширено, кардиоторакальный индекс — 59%, увеличение левых и правых отделов сердца.

При суточном мониторинге электрокардиограммы регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 84 уд./мин (минимально — 61, максимально — 112 уд./мин), единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, одна пробежка желудочковой тахикардии из 3 комплексов с частотой сердечных сокращений 151 уд./мин, нарушений проводимости и патологического смещения сегмента ST не отмечено.

По данным ЭхоКГ определялось выраженное расширение левых камер сердца: конечно-диастолический размер (КДР) 6,6 см, конечно-систолический размер (КСР) 6,1 см, конечно-диастолический объем (КДО) 240 мл, конечно-систолический объем (КСО) 197 мл, резко выраженный диффузный гипокинез миокарда, ФВ ЛЖ 18%, расширение правых камер сердца, признаки легочной гипертензии (СДЛА 56 мм рт.ст.), повышение центрального венозного давления. Также обращали на себя внимание повышенная трабекулярность заднебоковой



Рис. 2 ЭхоКГ от 2016г. Стрелками указано измерение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда, соотношение которых составляет 2:1, соответственно.

и переднебоковой стенок, верхушки ЛЖ, и эффект спонтанного эхо-контрастирования в полости ЛЖ (рисунки 1, 2).

При проведении магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием гадолинием выявлено расширение камер сердца (КДР ЛЖ — 70 мм, левое предсердие (ЛП) — 56 мм), КДР правого желудочка (ПЖ) — 58 мм, правое предсердие (ПП) — 55 мм), повышенная трабекулярность боковой стенки ЛЖ (всех сегментов) и верхушки, данных за накопление гадолиния не получено. Согласно критериям Petersen [14], соотношение некомпактного (8-11 мм) и компактного (3-5 мм) слоев в систолу составляет $>2:1$, визуализировалась повышенная трабекулярность миокарда ПЖ в апикальном сегменте. Также проводилась оценка по критериям Grothoff [15] и Jasquier [16]: процентное соотношение массы некомпактного миокарда (НМ) к общей массе миокарда $>25\%$; индексированная масса НМ к поверхности тела составила $>15 \text{ г/м}^2$, соотношение некомпактного слоя к компактному $\geq 3:1$ в боковой стенке ЛЖ. При кино-магнитно-резонансной томографии определялось снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ, нарушения сегментарной сократимости не выявлено, определяются потоки митральной и трикуспидальной регургитации II ст.

Таким образом, у пациента по данным проведенных обследований впервые был диагностирован НМ. Принимая во внимание проведенную ранее химиотерапию, в генезе снижения сократительной способности миокарда нельзя не учитывать ее токсическое воздействие. В связи с этим был выставлен клинический диагноз: Дилатационная кардиомиопатия смешанного генеза: НКМ. Токсическое повреждение миокарда (полихимиотерапия). Осложнение: ХСН IV ФК по NYHA. Сопутствующие заболевания: Миелобластный лейкоз от 2001г, в стадии стойкой ремиссии, курсы полихимиотерапии. Хронический гепатит С и G.



Рис. 3 Рентгенограмма грудной клетки: имплантирован прибор Оптимайзер IVs IPG, электроды в проекции верхней трети перегородки ПЖ, в проекции нижней трети перегородки ПЖ и в ушке ПП.

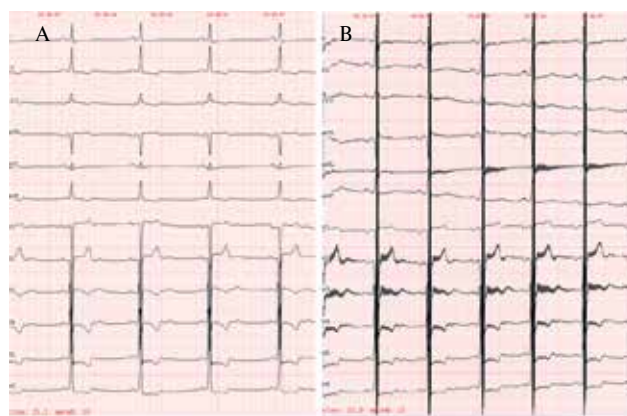


Рис. 4 Электрокардиограмма пациента М. до (А) и после (В) имплантации модулятора сердечной сократимости.

На фоне проводимой активной терапии диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, антагонистами минералкортикоидных рецепторов и ивабрадином состояние пациента улучшилось, клинические признаки ХСН регрессировали, гемодинамика стабилизировалась, при выписке ФВ ЛЖ составила 24%. Выписан с ХСН III ФК. Была рекомендована консультация трансплантолога для решения вопроса о возможности пересадки сердца. В постановке в лист ожидания трансплантации сердца пациенту было отказано.

Через 3 мес. (в октябре 2016г) было проведено контрольное обследование пациента для опреде-

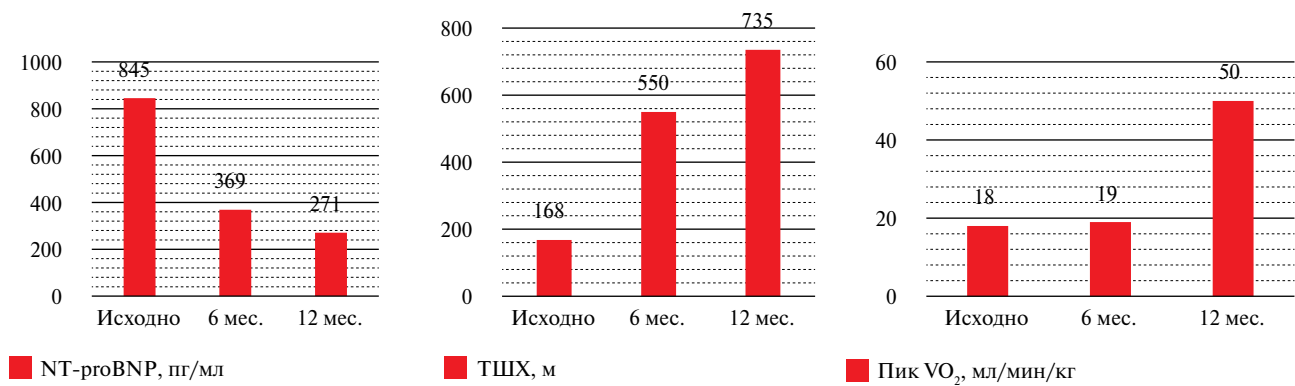


Рис. 5 Динамика уровня NT-proBNP, ТШХ, Пик VO_2 в течение 12 мес. после имплантации модуля сердечной сократимости.

ния дальнейшей тактики ведения. Клинически у пациента сохранялась ХСН на уровне III ФК, имели место жалобы на умеренную слабость, одышку при обычной физической нагрузке, пастозность голеней в вечернее время. При проведении ЭхоКГ на фоне ОМТ существенной динамики не получено: ЛП — 4,2 см, КДР — 6,7 см, КСР — 6,1 см, ФВ — 23-25%, СДЛА — 41 мм рт.ст. Принимая во внимание сохраняющуюся клиническую картину ХСН, низкую ФВ ЛЖ (23-25%) пациенту была рекомендована имплантация КВД, от которой он категорически отказался. Учитывая отсутствие у пациента расширения комплекса QRS (104 мс), ему была предложена имплантация модулятора сердечной сократимости в рамках проводимой клинической апробации. Получено информированное согласие пациента. Проведена имплантация системы OPTIMIZER IVs IPG (рисунок 3).

Система OPTIMIZER IVs состоит из имплантируемого модулятора и трех эндокардиальных электродов: 1-го правопредсердного и 2-х правожелудочковых. Устройство имплантируется трансвенозно под местной анестезией. МСС генерирует импульсы, наносимые на область перегородки со стороны ПЖ с помощью 2-х эндокардиальных электродов. Дополнительный электрод в ПП используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий.

На электрокардиограмме после имплантации можно увидеть импульсы МСС, обладающие энергией, превышающей импульсы, стандартного электрокардиостимулятора в 50-100 раз. За исключением наложения электрического артефакта на комплекс QRS, как правило, других изменений не наблюдается (рисунок 4).

После проведенного вмешательства состояние пациента в течение года оставалось стабильным, декомпенсаций не отмечалось, наблюдалось улучшение самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке: по данным теста с 6-минут-

ной ходьбой (ТШХ) увеличение дистанции на 567 м по сравнению с исходным результатом. При контрольной ЭхоКГ через 12 мес. (2017г) — ФВ 34%, КДР 6,7 см, КСР 5,6 см. Также наблюдалось снижение уровня NT-proBNP с 845 до 271 пг/мл, увеличение пикового потребления кислорода (Пик VO_2) (рисунок 5).

По прошествии 2,5 лет (февраль 2019г) на фоне хорошего самочувствия и полного отсутствия признаков ХСН (поднимался на 10 этаж без одышки) пациент самостоятельно отменил всю лекарственную терапию. На протяжении длительного времени клинических проявлений ХСН не отмечал. Только через 8 мес. появилась одышка при физических нагрузках, слабость, утомляемость. В контрольной ЭхоКГ выявлено снижение ФВ ЛЖ до 20-23%, после чего пациент самостоятельно возобновил терапию периндоприлом, эплереноном, диуретиками.

В октябре 2019г перенес острую респираторную вирусную инфекцию без повышения температуры с небольшим кашлем и насморком, которая осложнилась развитием пневмонии и декомпенсации ХСН, в связи с чем пациент вновь был госпитализирован в НМИЦ кардиологии. По данным ЭхоКГ выявлено расширение размеров сердца: КДР 7,0 см, КСР 6,3 см, ФВ 22%, СДЛА 55 мм рт.ст. На фоне проводимой терапии было достигнуто улучшение состояния пациента: одышка не беспокоила, в легких хрипы отсутствовали, отеки регрессировали. Был рекомендован прием следующих препаратов: Торасемид 5 мг, Эплеренон 50 мг, Бисопролол 2,5 мг, Периндоприл 2,5 мг, Ивабрадин 10 мг (в сутки). Титрация доз бета-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента не представлялась возможной из-за гипотонии.

Контрольная ЭхоКГ пациента, проведенная через 6 мес. после выписки (март 2020г), показала незначительное улучшение показателей: уменьшение размеров сердца, увеличение ФВ ЛЖ, снижение СДЛА (таблица 1).

Учитывая оператор-зависимость при измерении ФВ ЛЖ, была проведена оценка параметров

Таблица 1

Динамика показателей ЭхоКГ до имплантации модуля сердечной сократимости, через 12 мес. МСС, после самостоятельной отмены ОМТ и через 6 мес. после возобновления ОМТ на фоне МСС

Показатели	Август 2016	Сентябрь 2017	Октябрь 2019	Март 2020
КДР ЛЖ (см)	6,6	6,7	7,0	6,5
КДО ЛЖ (мл)	240	229	253	244
ФВ ЛЖ (%)	18	34	20	24
ЛП (см)	4,3	4,1	4,3	4,5
V ЛП (мл)	97	-	100	86
ПЗР ПЖ (см)	3,4	3,0	2,8	2,9
S ПП (см ²)	36	-	19	19
TAPSE (см)	1,5-1,6	-	1,7	1,8
СДЛА (мм рт.ст.)	56	30	55	44
НПВ (см)	2,3/1,8	-	2,0/1,1	2,0/1,0
Регургитация МК (ст)	2-3	2	2-3	2-3
Регургитация ТК (ст)	2-3	2	2-3	2-3

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПЗР — переднезадний размер, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Изменение параметров продольной и радиальной деформации в динамике

Показатель	2016г	2020г
GLS	-4,6%	-7,4%
GRS	8,6%	9,8%
Rot (апик)	-0,3°	-1,38°
Rot (баз)	-1,5°	-6,4°
Twist	0,69°	5,02°

Примечание: GLS (Global Longitudinal Strain) — глобальная деформация в продольном направлении, GRS (Global Radial Strain) — глобальная радиальная деформация.

продольной и радиальной деформации, ротационных свойств и скручивания ЛЖ по данным спектрекинг ЭхоКГ исходно и через 4 года наблюдения. У пациента исходно отмечалось выраженное снижение глобальной продольной и радиальной деформации ЛЖ с некоторым увеличением на момент последнего исследования (GLS 4,6 vs 7,4%; GRS 8,6 vs 9,8%) (таблица 2).

Известно, что ЛЖ совершает ротационные движения, на уровне базальных сегментов по часовой стрелке и имеет отрицательные значения, на уровне апикальных сегментов против часовой стрелки и имеет положительные значения. Соответственно разница между апикальными и базальными сегментами позволяет определить параметр скручивания ЛЖ, который обеспечивает ~40% ударного объема. У пациента отмечалось выраженное снижение ротационных свойств на уровне всех сегментов, а значение ротации на уровне апикальных сегментов имело отрицательное значение (rot (апик) = -0,3°). Данный факт согласуется с данными van Dalen BM, et al. [17], которые впервые выявили ротацию апикальных сег-

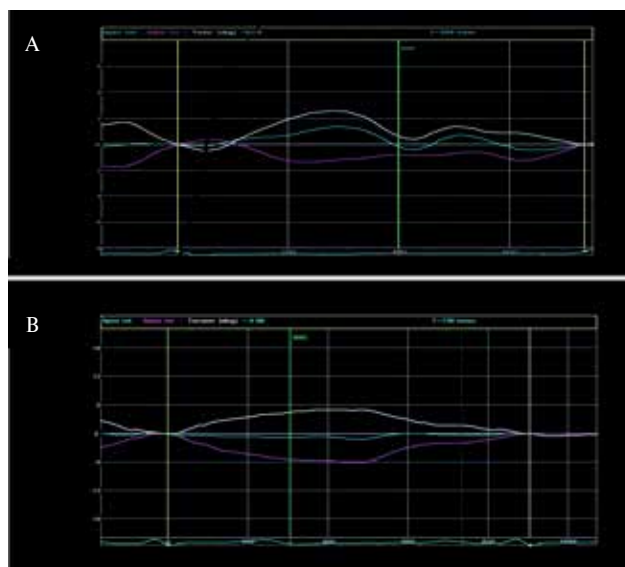


Рис. 6 Оценка параметров ротации (Rot) и скручивания (Twist) ЛЖ: исходно (А) и через 4 года (В). Кривая розового цвета — ротация на уровне базальных сегментов, кривая голубого цвета — ротация на уровне верхушечных сегментов, кривая белого цвета — скручивание.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ментов по часовой стрелке у пациентов с НКМ, что связывается с нарушением архитектоники мышечных волокон. Показатель скручивания ЛЖ также был значительно снижен исходно с увеличением через 4 года (рисунок 6).

Учитывая тот факт, что значения деформации ЛЖ зависят от внутрижелудочкового давления и, следовательно, могут меняться на фоне медикаментозной терапии, использовали новый метод — оцен-

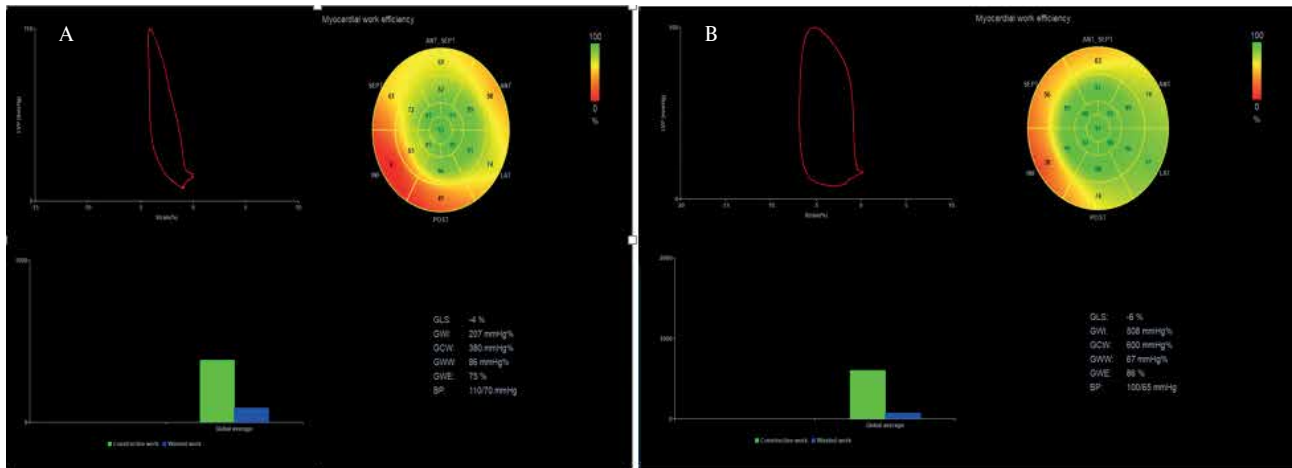


Рис. 7 Определение работы миокарда ЛЖ: исходно — CW = 380 мм рт.ст.%, WW = 86 мм рт.ст.%, WE = 75% (А) и через 4 года — CW = 600 мм рт.ст.%, WW = 67 мм рт.ст.%, WE = 86% (В), где CW — полезная работа (работа, выполняемая во время укорочения сегмента миокарда в систолу и его удлинения в диастолу), WW — утраченная работа (работа, выполняемая во время удлинения сегмента миокарда в систолу и его укорочения в диастолу), WE — эффективная работа.

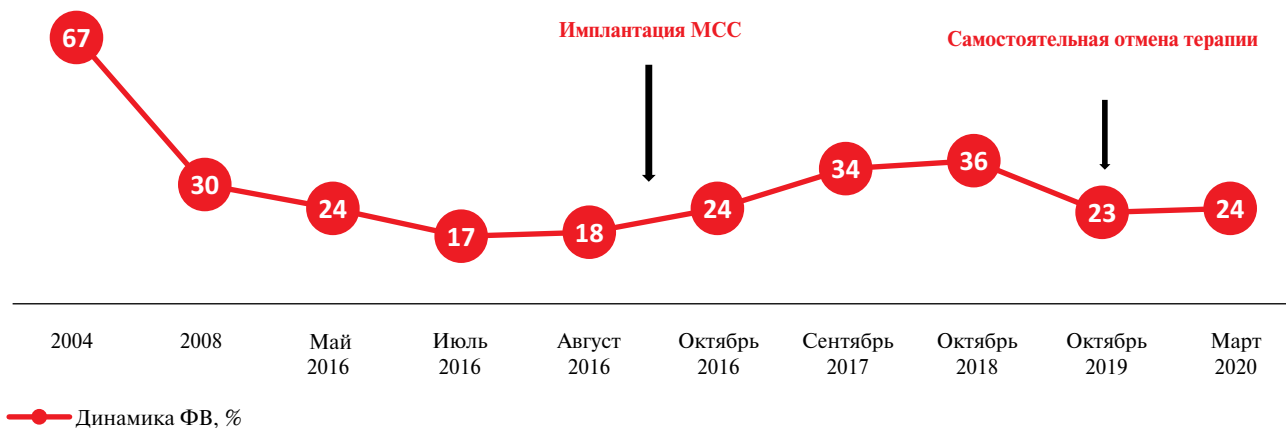


Рис. 8 Динамика показателя ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ.

ку эффективности работы миокарда. Данный метод обладает большей чувствительностью, чем ФВ ЛЖ, и позволяет нивелировать влияние медикаментозной терапии, поскольку учитывается динамическое изменение уровня давления в ЛЖ (рисунок 7).

Анализ показал, что, несмотря на отсутствие существенной динамики в ФВ и деформационных свойств ЛЖ, отмечалось увеличение эффективной работы миокарда и снижение величины утраченной работы.

Таким образом, с момента имплантации прибора МСС прошло >4 лет. На фоне медикаментозного лечения и МСС-терапии пациент находится в удовлетворительном состоянии, выполняет рутинные занятия, отмечает повышение работоспособности.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении имплантация прибора МСС позволила улучшить качество жизни пациента с тяжелой ХСН на фоне

дилатационной кардиомиопатии смешанного генеза. Дистанция ТШХ уже к 6 мес. после имплантации соответствовала I ФК ХСН и в последующем увеличилась до 735 м. Согласно данным нескольких клинических исследований [18–20], МСС-терапия улучшает качество жизни (по результатам Миннесотского опросника качества жизни больных с сердечной недостаточностью (MLWHFQ) по сравнению с применением только ОМТ) и способствует повышению переносимости физических нагрузок. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Abraham WT, et al., 2018, куда были включены 160 пациентов с симптомами III или IV ФК по NYHA, было установлено, что показатели ПикVO₂, качества жизни, ФК по NYHA и дистанция ТШХ были лучше в группе лечения МСС по сравнению с контрольной группой [12]. Метаанализы, в которых изучали эффективность МСС-терапии при ХСН [6, 19], показали умеренное улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни. Эти результаты были под-

тверждены в рандомизированном исследовании FIX-HF-5C (Fixed Heart Failure part 5 confirmatory study), использовавшем Байесовскую статистику [12], по результатам которых МСС была одобрена FDA (Food and Drug Administration) для улучшения качества жизни и функционального статуса пациентов с ХСН, у которых сохраняются симптомы, несмотря на ОМТ [21].

Были проведены клинические исследования, продемонстрировавшие, что МСС-терапия улучшает сократимость ЛЖ независимо от синхронной работы миокарда и продолжительности комплекса QRS путем доставки сигналов через 30–40 мс после активации кардиомиоцитов в абсолютно рефрактерном периоде. Эти импульсы не возбуждают и, следовательно, не могут инициировать сокращение или изменить активацию миоцитов [8, 9]. Считается, что эти сигналы помогают в регулировании цикла кальция в кардиомиоцитах посредством фосфорилирования белков и экспрессии генов, участвующих в этом процессе, тем самым модуляция приводит к усилению сократимости [18, 22]. В ряде исследований была продемонстрирована способность МСС оказывать положительное воздействие на систолическую функцию сердца [23, 24].

В представленном примере можно увидеть положительную динамику показателей ЭхоКГ на фоне МСС: уменьшение размеров ЛЖ, незначительное повышение ФВ ЛЖ, увеличение эффективной работы миокарда и снижение величины утраченной работы (рисунок 8).

Основой лечения ХСН, безусловно, является ОМТ, при отмене которой произошло выраженное снижение сократительной способности сердца, развитие клинической декомпенсации ХСН. Имплантированный Оптимайзер позволил пациенту некоторое время избежать быстрой декомпенсации ХСН, однако по прошествии времени наступило ухудшение. Также обращает на себя внимание то, что пациент после самостоятельной отмены медикаментозной терапии чувствовал себя удовлетворительно ~6 мес., что является достаточно длительным сроком для больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Возобнов-

ление ОМТ в комплексе с МСС-лечением привело к стойкой компенсации клинического состояния и возвращению пациента к полноценной жизни.

Заключение

По всему миру, в т.ч. и в России, ХСН — нерешенная проблема, имеющая не только медицинские (плохой прогноз, высокая частота госпитализаций, низкая выживаемость), но и социально-экономические аспекты, включая прямые и косвенные затраты [25]. У представленного пациента был выявлен НМ ЛЖ и токсическое повреждение миокарда вследствие химиотерапии с выраженными явлениями ХСН. Неблагоприятный прогноз и высокая летальность таких пациентов определяют необходимость качественной диагностики заболевания на ранних стадиях и дифференцированного подхода к лечению в зависимости от тяжести состояния с использованием современных методов лечения. Очень важным аспектом ведения ХСН является и работа с пациентом, подробное объяснение необходимости применения методов диагностики и лечения. В рассматриваемом случае, с учётом низкой ФВ ЛЖ и высокого риска развития внезапной сердечной смерти, пациенту целесообразно имплантировать КВД, от которого он в течение всего периода лечения отказывался.

Описан пример длительного (4-летнего) наблюдения молодого пациента с низкой ФВ ЛЖ (22–24%) и имплантированным модулятором сердечной сократимости, состояние которого после нескольких серьезных декомпенсаций ХСН удалось стабилизировать, что позволило пациенту вести активный образ жизни, много работать, переносить физические нагрузки.

Данное клиническое наблюдение является представлением возможности применения современного метода МСС у пациентов с ХСН различной этиологии, в т.ч. и сочетанной.

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

Литература/References

1. Tereshchenko SN, Zhirov IV. Chronic heart failure: New challenges and new perspectives. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(9):4–9. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):4–9. doi:10.17116/terarkh20178994-9.
2. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Pavlenko EV, Blagova OV, Varionchik NV, et al. Register of adult patients with noncompact left ventricular myocardium: classification of clinical forms and a prospective assessment of progression. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(2):12–25. (In Russ.) Павленко Е.В., Благова О.В., Вариончик Н.В. и др. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(2):12–25. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-12-25.
4. Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(3):170–5. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2013.05.04.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment

- of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2922-32. doi:10.1002/ehf2.12902.
7. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol*. 2016;209:291-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
8. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6(1):55-60. doi:10.1023/a:1009807309006.
9. Periasamy M, Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca(2+) homeostasis and cardiac contractility. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(6):1053-63. doi:10.1006/jmcc.2001.1366.
10. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol*. 2015;183:76-81. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
11. Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436-44. doi:10.1093/europace/eur153.
12. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6(10):874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010.
13. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1103-13. doi:10.1002/ehfj.1374.
14. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
15. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
16. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
17. van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OI, et al. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1088-93. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.006.
18. Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006;3(10):1140-7. doi:10.1016/j.hrthm.2006.06.031.
19. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. doi:10.1093/eurheartj/ehn020.
20. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011;161(2):329-37.e1-2. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025.
21. Kleemann T. Cardiac contractility modulation. A new form of therapy for patients with heart failure and narrow QRS complex? *Herz*. 2015;40(7):945-51. doi:10.1007/s00059-015-4362-8.
22. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):650-5. doi:10.1016/j.ehj.2004.02.027.
23. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(10):584-98. doi:10.1038/nrcardio.2013.114.
24. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2120-8. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.082.
25. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016.25:2.

Применение агониста рецепторов простаглицина селексипага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай

Резухина Е. А.¹, Родненков О. В.¹, Мартынюк Т. В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Представляем пациентку 48 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию мацитентаном 10 мг/сут., которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке, снижения толерантности к физической нагрузке. По данным комплексного обследования были обнаружены единичные факторы высокого риска и неблагоприятного прогноза. В связи с системной гипотонией при применении ингаляционного илопроста больной проведена коррекция терапии в виде присоединения селексипага. По результатам контрольной госпитализации на фоне приема селексипага в течение 8 мес. отмечается клиническое улучшение, отсутствуют факторы высокого риска. Селексипаг — селективный агонист рецепторов простаглицина для перорального применения, рекомендованный для длительного лечения легочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, агонист рецепторов простаглицина, селексипаг.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/07-2021

Рецензия получена 09/08-2021

Принята к публикации 09/08-2021



Для цитирования: Резухина Е. А., Родненков О. В., Мартынюк Т. В. Применение агониста рецепторов простаглицина селексипага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3010. doi:10.15829/1728-8800-2021-3010

Prostacyclin receptor agonist selexipag in a patient with high-risk idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report

Rezukhina E. A.¹, Rodnenkov O. V.¹, Martynyuk T. V.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

We present a 48-year-old patient with World Health Organization class III idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), taking specific therapy with macitentan 10 mg a day, who was readmitted to the National Medical Research Center of Cardiology due to increase in exercise dyspnea and decrease in effort tolerance. According to a comprehensive examination, single factors of high risk and unfavorable prognosis were identified. Due to systemic hypotension when using inhaled iloprost, selexipag was added to therapy. According to control hospitalization, 8-month selexipag therapy improved the patient's condition, as well as high risk factors were not revealed. Selexipag is a selective oral prostacyclin receptor agonist recommended for long-term IPAH therapy in adult patients.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, prostacyclin receptor agonist, selexipag.

Relationships and Activities: none.

Rezukhina E. A.* ORCID: 0000-0002-6227-2576, Rodnenkov O. V. ORCID: 0000-0002-9898-1665, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

*Corresponding author:
rezuhina_elizaveta@mail.ru

Received: 29/07-2021

Revision Received: 09/08-2021

Accepted: 09/08-2021

For citation: Rezukhina E. A., Rodnenkov O. V., Martynyuk T. V. Prostacyclin receptor agonist selexipag in a patient with high-risk idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3010. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3010

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru

Тел.: +7 (917) 535-53-91

[Резухина Е. А.* — ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6227-2576, Родненков О. В. — врач — кардиолог, к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9898-1665, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097].

АД — артериальное давление, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, ЛАГ/ЛГ — легочная артериальная гипертензия/легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, Т6МХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC — European society of cardiology (Европейское кардиологическое общество), ERS — European respiratory society (Европейское респираторное общество), SvO₂ — сатурация венозной крови, ОР — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, GRIPHON — Prostacyclin (PGI₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — орфанное заболевание прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В патогенезе главную роль играет ремоделирование артерий малого круга кровообращения с повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. По данным зарубежных регистров ЛАГ, около половины пациентов имеют идиопатическую легочную гипертензию (ИЛГ). В Российском национальном регистре доля пациентов с ИЛГ в структуре легочной гипертензии (ЛГ) I группы составляет 40,9%, большую часть из которых составляют женщины [1, 2].

Разработанные и внедренные в клиническую практику в последние десятилетия препараты для специфической терапии ЛАГ воздействуют на три мишени эндотелиальной дисфункции, вносящие вклад в патогенез ЛАГ: дефицит простациклина и оксида азота, а также активация системы эндотелина-1 [1]. Преимуществами комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на различные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. В экспертных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения [2, 3].

Пациенты, достигающие профиля низкого риска по всему спектру параметров на момент первичной диагностики и в ходе динамического наблюдения, обладают хорошей выживаемостью. Снижение риска с высокого или промежуточного до низкого приводит к улучшению прогноза больных ЛАГ, тем самым доказывая клиническое преимущество раннего назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии. В шведском регистре SPANR (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register) у больных с низким риском при исходной оценке выживаемость через 3 года составила 99%, в то время как у больных с исходным промежуточным и высоким риском — 83 и 74%, соответственно. Достижение низкого риска на фоне терапии привело к существенному увеличению выживаемости [4].

Среди препаратов для специфической терапии ЛАГ простаноиды стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику. Селексиаг — селективный агонист IP рецепторов простациклина, рекомендованный к применению у пациентов промежуточного и низкого риска, для

перорального применения. Эффективность и безопасность селексиага у пациентов с ЛАГ изучались в клиническом исследовании GRIPHON (Prostacyclin (PGI₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension), самом масштабном среди клинических исследований у пациентов с ЛГ. В GRIPHON, долгосрочном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом событийном исследовании фазы III, проводившемся в параллельных группах, приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в т.ч. в России. Комбинированной первичной конечной точкой явилось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения [5].

В качестве примера, демонстрирующего эффективность и безопасность применения селексиага у пациентов с ЛАГ, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии у пациента с признаками промежуточного и высокого риска представляется следующий клинический случай.

Пациентка П., 48 лет длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что больная с 2015г отмечает одышку при физической нагрузке (ФН). С 42 лет стали появляться синкопальные состояния на высоте нагрузок, однако за медицинской помощью больная не обращалась. Спустя 2 года пациентка обратилась к кардиологу, была выполнена эхокардиография, по данным которой впервые были обнаружены признаки ЛГ, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 93 мм рт.ст. Несмотря на выявленную ЛГ, дообследование больной по месту жительства не проводилось. В связи с повторяющимися эпизодами синкопальных состояний на высоте нагрузки больная была впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в январе 2018г, где по данным комплексного обследования выставлен диагноз «ИЛГ», начата ЛАГ-специфическая терапия неселективным антагонистом рецепторов эндотелина — бозентаном в дозе 62,5 мг 2 раза/сут. с титрацией дозы через 4 нед. до 125 мг 2 раза/сут. Несмотря на проводимую терапию, у больной сохранялась одышка при ФН с постепенным прогрессированием, в связи с чем в декабре 2018г больная вновь бы-

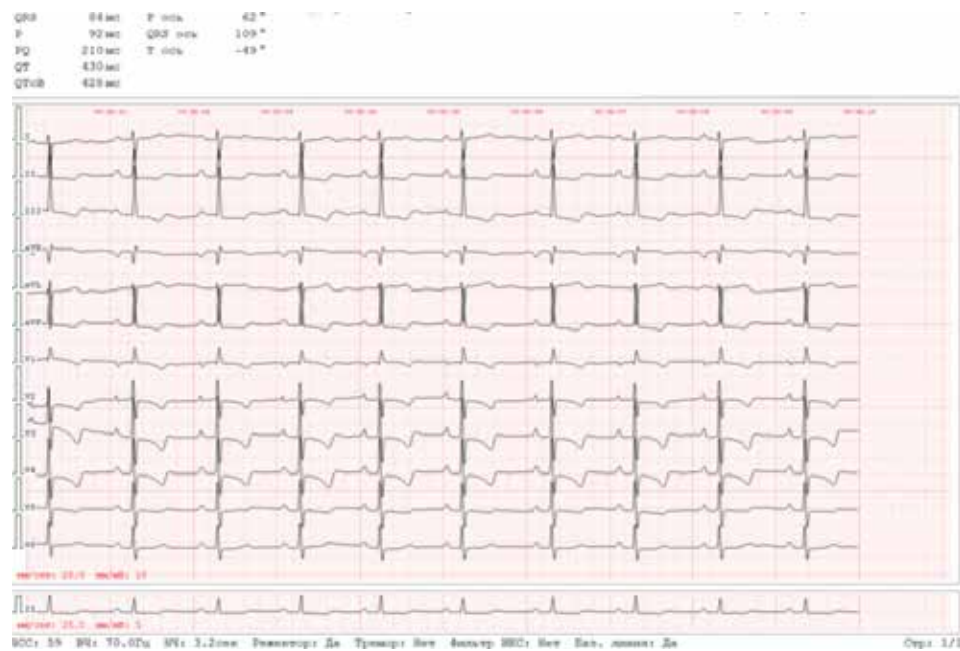


Рис. 1 Электрокардиограмма пациентки П.

ла госпитализирована в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, где выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде замены бозентана на селективный антагонист рецепторов эндотелина мацитентан в дозе 10 мг/сут., что привело к улучшению самочувствия, снижению выраженности одышки при ФН. В июне 2020г у пациентки вновь возникло синкопальное состояние на фоне ФН, и больная была повторно госпитализирована в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России.

При поступлении по данным физикального обследования состояние пациентки расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы, отеков не отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки была безболезненной, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При оценке органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца не выявлено. При аускультации сердца тоны сердца ритмичные, выслушивался акцент второго тона над легочной артерией (Р2), систолический шум над точкой аускультации трикуспидального клапана. Артериальное давление (АД) 100/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин. При исследовании органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологических изменений выявлено не было. Нервно-психический статус без очаговой симптоматики, функция органов чувств не нарушена.

По данным лабораторного исследования обращало на себя внимание повышение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 1081 пг/мл, в остальном без существенных отклонений от нормальных значений.

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 445 м, выраженность одышки по шкале Борга 3 балла. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) (рисунок 1).

При проведении эхокардиографии обращала на себя внимание дилатация правых отделов сердца с выраженным ремоделированием сердца и уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка до 3,3 см. Определялась 3-я степень трикуспидальной регургитации, повышение СДЛА до 100 мм рт.ст., признаков повышения центрального венозного давления, а также наличия свободной жидкости в полости перикарда не отмечалось. По данным рентгенографии органов грудной клетки сохранялись изменения, характерные для высокой ЛГ: был расширен и выбухал ствол легочной артерии, увеличен коэффициент Мура до 38%, увеличена высота легочного сегмента до 3 мм, увеличен коэффициент Люпи до 35%.

При проведении эргоспирометрии пиковое потребление кислорода составило 8 мл/мин/кг, вентилиционный эквивалент по углекислому газу 51.

По результатам катетеризации правых отделов сердца отмечалось повышение СДЛА до 101 мм

Таблица 1

Факторы риска прогрессирования ЛАГ/летальности и специфическая терапия у пациентки П.

Параметр	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
ЧСС, уд./мин	76	76	65	75	70
АД, мм рт.ст.	110/80	100/70	90/70	100/70	100/70
Признаки ПЖ сердечной недостаточности	Отсутствуют	Есть	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Синкопальные состояния	Редкие	Нет	Редкие	Редкие	Нет
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Нет
срДПП, мм рт.ст.	11	10	7	5	9
СИ, л/мин/м ²	1,3	1,2	2,0	1,5	2,5
ЛСС, ед. Вуда	28	26	24	25	24
SvO ₂ , %	51	53	60	55	67
S ПП, см ²	25	23	23	23	23
Перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
ФК ВОЗ	II	II	II	III	II
Д6МХ	383	420	430	445	520
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13	12	16	8	17
Вентиляционный эквивалент	40	38	34	51	35
NT-proBNP, пг/мл	2010	2531	1322	1081	250
Специфическая терапия	Бозентан 125 мг 2 раза/сут.	Мацитентан 10 мг/сут.	Мацитентан 10 мг/сут.	Мацитентан 10 мг/сут., Селексипаг 200 мкг 2 раза/сут.	Мацитентан 10 мг/сут., Селексипаг 1000 мкг 2 раза/сут.

Примечание: зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым — факторы промежуточного риска, красным — факторы высокого риска. Д6МХ — дистанция в Т6МХ, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, срДПП — среднее давление в правом предсердии, S ПП — площадь правого предсердия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Оценка суммарного риска в динамике по данным опросников

Шкала оценки риска	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
ESC/ERS 2015	2,27	2,18	1,91	2,09	1,27
REVEAL 2.0	7	8	6 баллов	6 баллов	3 балла
Non-invasive French Criteria	1/3	1/3	1/3	1/3 критериев низкого риска	3/3 критериев низкого риска

Примечание: зеленым цветом обозначен суммарный низкий риск, желтым — суммарный промежуточный риск, красным — суммарный высокий риск. REVEAL — регистр больных ЛАГ (США) (the Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рт.ст., снижение сердечного индекса (СИ) до 1,5 л/мин/м², снижение сатурации венозной крови (SvO₂) до 55%.

При сравнении результатов обследования с данными предыдущей госпитализации от декабря 2020г сохранялись единичные факторы высокого риска летальности и прогрессирования заболевания в течение 1 года, а именно: низкие значения СИ и SvO₂, а также пикового потребления кислорода, высокое значение вентиляционного эквивалента по углекислому газу (таблицы 1, 2). Принимая во внимание недостижение целей медикаментозной терапии, было принято решение об эскалации ЛАГ-специфической терапии. С учетом высокого риска была предпринята попытка присоединения к терапии ингаляционного илопроста, однако на

фоне его приема в низких дозах (0,5 мкг 4 раза/сут. ингаляционно) отмечалась выраженная гипотония до 70/40 мм рт.ст., в связи с чем препарат был отменен и принято решение о назначении селективного агониста рецепторов простациклина — селексипага. Согласно данным GRIPHON, добавление селексипага в качестве второго препарата к мототерапии снижает риск прогрессирования ЛАГ/смерти на 42% [5]. Начальная доза препарата составила 200 мкг 2 раза/сут., подбор дозы селексипага осуществлялся путем еженедельного увеличения дозы с шагом 200 мкг 2 раза/сут. до достижения максимально переносимой, которая является индивидуально подобранной поддерживающей дозой препарата, или до максимальной — 1600 мкг 2 раза/сут. В ходе титрации дозы при приеме 1000 мкг 2 раза/сут.

у пациентки наблюдались головная боль и миалгия, требовавшие постоянного приема анальгетиков, что стало основным фактором, ограничивающим дальнейшую титрацию. Согласно инструкции по медицинскому применению, в связи с появлением непереносимых побочных эффектов была снижена суточная доза селексиага на 400 мкг до 800 мкг 2 раза/сут. На фоне скорректированной дозы препарата у пациентки прекратились нежелательные явления, и доза селексиага 800 мкг 2 раза/сут. была определена как индивидуальная поддерживающая доза. В исследовании GRIPHON положительный эффект от применения селексиага в виде увеличения сроков летальности или осложнения ЛАГ прослеживался во всём диапазоне подбора поддерживающих доз (от 200 до 1600 мкг 2 раза/сут.), что служит обоснованием для индивидуального подбора дозы селексиага [5].

По результатам госпитализации пациентке была назначена терапия мацитентаном 10 мг/сут., селексиагом 1600 мкг/сут., дилтиаземом 60 мг/сут., варфарином 2,5 мг/сут., торасемидом 5 мг/сут., спиронолактоном 12,5 мг/сут. На фоне приема вышеуказанной терапии в динамике у больной отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышение толерантности к ФН. По данным инструментального обследования спустя 8 мес. от начала комбинированной терапии мацитентаном и селексиагом также обращало на себя внимание снижение СДЛА, повышение значений СИ и SvO_2 (таблица 1). Таким образом, у больной реализованы цели медикаментозной терапии, достигнут низкий риск летальности в течение 1 года (таблица 2). Однако, учитывая сохранение нескольких факторов промежуточного риска, продолжена титрация дозы селексиага до 1000 мкг 2 раза/сут.

Обсуждение

Несмотря на улучшение осведомленности о возможностях фармакологической терапии ЛАГ, остаются вопросы о выборе наилучшей стратегии, направленной на достижение целей терапии. Традиционно наиболее сильным прогностическим индикатором считается функциональный класс (ФК) — основной показатель тяжести заболевания [1, 4]. Разработанная ВОЗ система ФК классифицирует пациентов на основании степени нарушения их функциональных возможностей (I-IV ФК) в соответствии с выраженностью таких симптомов, как одышка, утомляемость, боль в груди и обморочные состояния (в покое и при нагрузке). ФК заболевания используется при описании показаний и рекомендаций по применению доступных специфических методов терапии ЛАГ.

Начиная с 2015г, наблюдается смещение акцента терапии ЛАГ от достижения целевых показате-

лей в сторону достижения статуса низкого риска. Статус низкого риска, как правило, соответствует I-II ФК заболевания, оптимальным показателям переносимости ФН, качества жизни, функции ПЖ и низким риском смерти и определяется следующими параметрами: наличие клинических проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности, ухудшение симптоматики, наличие обморочных состояний, ФК по ВОЗ, результаты Т6МХ и кардиопульмональных нагрузочных тестов, уровни NT-proBNP/BNP, результаты визуализирующих и гемодинамических исследований. В клинических рекомендациях Европейского кардиологического и респираторного обществ (ESC/ERS) 2015г, а также Евразийских клинических рекомендациях 2020г выбор ЛАГ-специфической терапии основан на оценке профиля риска [6, 7]. По результатам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ 2018г сохраняется точка зрения, что достижение I или II ФК является важной целью терапии ЛАГ. Однако у пациентов со II ФК также возможно прогрессирование ЛАГ и даже летальный исход. Эти пациенты не могут рассматриваться как имеющие стабильное течение заболевания. В современной литературе отсутствует клиническое определение стабильного течения ЛАГ. Было выявлено, что в когорте пациентов с прогрессированием заболевания, приведшим к летальному исходу или трансплантации легких спустя >5 лет клинически стабильного течения, началу прогрессирования предшествовало развитие структурно-функциональных изменений ПЖ сердца, однако без каких-либо изменений ФК, гемодинамики и переносимости ФН. Это позволяет предположить, что клинически стабильный профиль пациента может маскировать развитие правожелудочковой сердечной недостаточности. По результатам оценки данных международных регистров ЛАГ настоятельно рекомендуется проведение регулярной оценки состояния пациентов для выявления клинического ухудшения и незамедлительной эскалации терапии при наличии показаний для достижения целей лечения и поддержания или восстановления статуса низкого риска, критериями которого являются ФК I или II, дистанция в Т6МХ >440 м, среднее давление в правом предсердии <8 мм рт.ст., СИ $\geq 2,5$ л/мин/м² [4, 7].

В арсенале российских врачей для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ имеется единственный препарат из класса простаноидов — ингаляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5-25 мин, в связи с чем требуется 6-9 ежедневных сеансов ингаляции в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата, продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин. Для

выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит дальнейшему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста, является кашель, который ограничивает применение препарата. При ингаляции илопроста может повышаться риск развития бронхоспазма [6].

Селекспаг — первый селективный агонист рецепторов простациклина для перорального назначения. В 2015г на основании результатов международного двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селекспага у пациентов с ЛАГ, селекспаг был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). При оценке клинических исходов у 1156 пациентов ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селекспаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ, на 39% (отношение рисков — hazard ratio (ОР) 0,61; $p=0,0001$); комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания. Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селекспага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того (значение p для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,32-1,35), иФДЭ-5 (ОР 0,58; 99% ДИ: 0,37-0,91), комбинацию АРЭ с иФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ 0,39-1,01) или же не получали никакой ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ 0,32-1,03). Положительный эффект от применения селекспага прослеживался

во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы. Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селекспаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, тошнота, диарея, которые были временными и купировались приемом симптоматической терапии [5].

У пациентки П., выбор схемы последовательной комбинированной терапии определялся наличием системной гипотонии, что не позволяло рассматривать назначение препаратов, воздействующих в качестве мишени на оксид азота, назначение которых сопровождается снижением системного давления. Назначение ингаляций илопроста привело к снижению АД до 70/40 мм рт.ст. Добавление селекспага к уже принимаемому мацитентану позволило стабилизировать состояние и достичь категории низкого риска летальности — по формуле оценки риска Французского регистра пациентка находится в низком риске 5-летней выживаемости и необходимости трансплантации легких, по шкале REVEAL 2.0 также имеет низкий риск летальности, по таблице оценки рисков ESC/ERS, 2015, находится в зоне низкого риска, по шкале оценки летальности из рекомендаций Российского кардиологического общества пациентка также имеет низкий риск летальности в течение 1 года, однако несколько факторов промежуточного риска сохраняются (таблица 2).

Заключение

Среди препаратов, воздействующих на путь простациклина, зарегистрированных для применения у пациентов с ЛАГ, селекспаг представляется наиболее удобным для применения. Свойства селекспага, обеспечивающие улучшенную эффективность, безопасность и переносимость при селективном связывании с рецепторами простациклина, способствуют надлежащей приверженности к лечению, необходимой для улучшения прогноза и выживаемости больных с ЛАГ. В случае непереносимости ингаляционного илопроста возможно применение селекспага у больных высокого риска в составе комбинированной терапии.

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

Литература/References

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
2. Martynyuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2018:304 p. (In Russ.) Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России. — М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9.
3. Chazova I, Martynyuk T, Valieva Z, et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Res Int.* 2020;2020:6836973. doi:10.1155/2020/6836973.
4. Kuhlhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81. doi:10.1093/eurheartj/ehx257.
5. Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
6. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart J.* 2020;1:78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;1:78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
7. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respiratory J.* 2019;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018.

Патологическая извитость брахиоцефальных артерий: к некоторым спорным вопросам по этой проблеме

Ширшов А. В.

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

Читайте статью: Головин Д. А., Ростовцева Т. М., Кудрявцев Ю. С., Бердалин А. Б., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г. **Удлинения (долichoартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования** в разделе **Оригинальные статьи**, стр. 14-22

Ключевые слова: деформации (патологическая извитость) внутренних сонных артерий, нарушения мозгового кровообращения, КТ-перфузия головного мозга, дискуссионные оценки роли деформаций.

Для цитирования: Ширшов А. В. Патологическая извитость брахиоцефальных артерий: к некоторым спорным вопросам по этой проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3019. doi:10.15829/1728-8800-2021-3019

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2021

Принята к публикации 30/07-2021



Pathological brachiocephalic arteries elongation (dolichoarteriopathy): some controversial issues on this problem

Shirshov A. V.

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

See **“Carotid artery elongation (dolichoarteriopathy) and cerebral perfusion: results of a pilot study”** Golovin D. A., Rostovtseva T. M., Kudryavtsev Yu. S., Berdalin A. B., Lelyuk S. E., Lelyuk V. G. in the **Original articles** section, pp. 14-22

Keywords: deformities (pathological elongation) of the internal carotid arteries, disorders of cerebral circulation, CT perfusion of the brain, debatable assessments of the role of deformities.

Received: 28/07-2021

Accepted: 30/07-2021

Relationships and Activities: none.

For citation: Shirshov A. V. Pathological brachiocephalic arteries elongation (dolichoarteriopathy): some controversial issues on this problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3019. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3019

Shirshov A. V. ORCID: 0000-0002-7162-8052.

Corresponding author: AShirshov@gnicpm.ru

БЦА — брахиоцефальные артерии, ВСА — внутренняя сонная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

К настоящему времени не проведено ни одного многоцентрового, рандомизированного контролируемого исследования, посвященного роли деформаций брахиоцефальных артерий (БЦА) в раз-

витии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Имеются многочисленные, как правило, ретроспективные исследования, в которых показано, что деформации БЦА при определенных

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: AShirshov@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 769-38-78, +7 (499) 553-68-72

[Ширшов А. В. — д.м.н., зав. неврологическим отделением, врач-невролог, ORCID: 0000-0002-7162-8052].

их характеристиках могут быть причиной или сочетанной патологией при ОНМК [1-9]. Установлено, что перегибы (там, где есть стенозирование просвета внутренней сонной артерии (ВСА)), могут приводить к ОНМК за счет недостатка кровотока и артериоэмболов из-за турбулентности потока [2, 3]. Параметры, характеризующие перегибы (ультразвуковые, компьютерно-томографические, магнитно-резонансные, томографические и ангиографические признаки), которые могут служить основанием для реконструктивных операций на ВСА, определены достаточно точно. В отношении петлеобразования и S-образной деформации ВСА позиция исследователей более сдержанная. Этот факт нашел свое отражение в клинических национальных рекомендациях и научных работах, в которых приведен опыт ведущих отечественных и зарубежных ангиохирургов и нейрохирургов [1-13]. О роли перегибов в развитии ОНМК сообщают и неврологи Стаховская Л. В. и др. [14], Верещагин Н. В. [15].

Однако некоторые специалисты придерживаются точки зрения, что деформации БЦА не являются причиной нарушений мозгового кровообращения. К ним можно отнести и авторов работы Головин Д. А. и др. **“Удлинения (долихоартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования”**, целью которой являлось определение зависимости перфузии мозга от наличия деформации БЦА на противоположной от инсульта стороне. Сравнение проводится с группой, где таких деформаций нет. Авторы хотели выяснить: может ли изменяться кровоток (перфузия) в полушарии мозга и не является ли такое изменение результатом наличия деформации БЦА. Авторы получили данные о небольшом снижении перфузии полушария до уровня нижней границы нормы, однако объяснить полученные результаты не могут.

В связи с этим, хотелось бы обратить внимание на слабую методологическую проработку данного исследования. В частности, нет никакой информации о причинах развития инсульта с выделением его подтипов (атеротромботический, кардиоэмболический и др.), что затрудняет оценку влияния деформаций БЦА на мозговой кровоток. Например, выраженный стеноз или окклюзия на стороне инсульта может приводить к изменениям мозгового кровотока в противоположном от инсульта полушарии за счет коллатералей. Это одна ситуация. В то же время при кардиоэмболическом инсульте таких изменений в противоположном полушарии можно и не наблюдать. Очень важный аспект: выделение

подтипов деформаций БЦА (перегибы, S-образные деформации и петли) для исследования изменений мозгового кровотока по каждой из деформаций. Конечно, компьютерно-томографическая перфузия — это относительно новый, но дорогостоящий и небезвредный для больного метод диагностики ишемического поражения мозговой ткани, который может использоваться для оптимизации выбора метода лечения, определения эффективности препаратов. Перфузия мозга выявляет ишемическое повреждение мозговой ткани, что свидетельствует об инсульте. Однако понятие ОНМК шире, чем инсульт. Транзиторная ишемическая атака является проявлением очаговой кратковременной ишемии без структурных изменений. Зафиксировать ее с помощью компьютерно-томографической перфузии головного мозга практически невозможно, если она затем не трансформируется в ишемический инсульт. В то же время известно, что деформации БЦА клинически часто проявляются именно транзиторной ишемической атакой. Сочетание деформации БЦА с другими факторами, приводящее к нарушениям мозгового кровообращения, является часто встречаемой ситуацией, что также затрудняет определение роли деформаций в ОНМК.

Далее, группы малочисленны, делать какие-либо статистически выкладки просто некорректно.

В работе приводятся данные об изменении белого вещества у больных с ишемическим инсультом и делается попытка связать эти изменения с наличием или отсутствием деформаций БЦА. Это абсолютно другая проблема и она выходит за рамки поставленной цели. К тому же нет никаких томографических данных о выявленной патологии головного мозга, поэтому комментировать это тоже некорректно.

Если авторы действительно хотят исследовать проблему клинической значимости извитости БЦА, то необходимо привлечь именно клиницистов (неврологов, ангиохирургов, нейрохирургов), чтобы провести совместное исследование по этому вопросу.

Тем не менее, вопрос поднят правильно, нужны исследования в этом направлении, и надеемся, что именно объединение усилий приведет к необходимому соглашению по такой проблеме, как деформации БЦА.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bokeria LA, Sukhanov SG, Katkov AI, Pirtskhalaishvili ZK. Surgery of pathological tortuosity of brachiocephalic arteries. Perm: Italics, 2006:144 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Суханов С.Г., Катков А.И., Пирцхалаишвили З.К. Хирургия патологической извитости брахиоцефальных артерий. Пермь: Курсив, 2006:144 с. ISBN 5-88187-290-8.
2. Gavrilenko AV, Sandrikov VA, Kuklin AV, et al. The choice of the method of surgical treatment of patients with pathological tortuosity of the internal carotid artery. Annals of surgery. 2011;6:18-23. (In Russ.) Гавриленко А.В., Сандриков В.А., Куклин А.В. и др. Выбор метода хирургического лечения больных с патологической извитостью внутренней сонной артерией. Анналы хирургии. 2011;6:18-23.
3. Grin VK, Shtutin AA, Rodin YuV, Picha VV. Pathological tortuosity of the internal carotid artery as a cause of neurological symptoms and its surgical correction. Neuroscience: theoretical and clinical aspects. 2007;3(1-2):93-6. (In Russ.) Гринь В.К., Штутин А.А., Родин Ю.В., Пичка В.В. Патологическая извитость внутренней сонной артерии, как причина неврологической симптоматики и ее хирургическая коррекция. Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. 2007;3(1-2):93-6.
4. Kazanchyan PO, Valikov EA. Pathological deformation of internal carotid and vertebral arteries. Moscow: MEI, 2005. 136 p. (In Russ.) Казанчян П.О., Валиков Е.А. Патологическая деформация внутренних сонных и позвоночных артерий. М.: МЭИ, 2005. 136 с. ISBN 5-7046-1278-4.
5. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Adyrkhaev ZA, et al. Long-term results of reconstructive operations for pathological deformation of the internal carotid artery. Angiology and vascular surgery. 2012;18(1):92-104. (In Russ.) Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Адыхаев З.А. и др. Отдаленные результаты реконструктивных операций при патологической деформации внутренней сонной артерии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012;18(1):92-104.
6. Usachev DYU, Lukshin VA, Yakovlev SB, et al. Twenty years of experience in surgical treatment of stenosing and occlusive pathology of brachiocephalic arteries at the FSAU National Medical Research Center of Neurosurgery named after akad. N.N. Burdenko. akad. N.N. Burdenko Questions of neurosurgery. 2020;84(3):6-20. (In Russ.) Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б. и др. Двадцатилетний опыт хирургического лечения стенозирующей и окклюзирующей патологии брахиоцефальных артерий в ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Вопросы нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. 2020;84(3):6-20. doi:10.17116/neiro2020840316.
7. Ballotta E, Abbruzzese E, Thiene G, et al. The elongation of the internal carotid artery: early and long-term results of patients having surgery compared with unoperated controls. Ann Vasc Surg. 1997;11(2):120-8. doi:10.1007/s100169900021.
8. Ballotta E, Thiene G, Baracchini C, et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: a prospective randomized clinical study. J Vasc Surg. 2005;42(5):838-46. doi:10.1016/j.jvs.2005.07.034.
9. Illuminati G, Ricco JB, Calió FG, et al. Results in a consecutive series of 83 surgical corrections of symptomatic stenotic kinking of the internal carotid artery. Surgery. 2008;143(1):134-9. doi:10.1016/j.surg.2007.07.029.
10. Bokeria LA, Pokrovsky AV, Sokurenko GYu. National recommendations for the management of patients with brachiocephalic artery disease. Angiology and vascular surgery. 2013;19(2):71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеванием брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2):71.
11. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Mitina IE, Adyrkhaev ZA. When is it necessary to operate on a pathological deformity of the internal carotid artery? Angiology and vascular surgery. 2010;16(4):116-22. (In Russ.) Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Тимина И.Е., Адыхаев З.А. Когда нужно оперировать патологическую деформацию внутренней сонной артерии? Ангиология и сосудистая хирургия. 2010;16(4):116-22.
12. Aleksic M, Schütz G, Gerth S, Mulch J. Surgical approach to kinking and coiling of the internal carotid artery. J Cardiovasc Surg (Torino). 2004;45(1):8-43.
13. Illuminati G, Calió FG, Papaspyropoulos V, et al. Revascularization of the Internal Carotid Artery for Isolated, Stenotic, and Symptomatic Kinking. Arch Surg. 2003;138:192-7. doi: 10.1001/archsurg.138.2.192.
14. Stroke (A guide for doctors). Ed. Stakhovskaya LV, Kotov SV. 2nd edition. Moscow, 2018. 488 p. (In Russ.) Инсульт (Руководство для врачей). Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. 2 издание. М., 2018. 488 с. ISBN: 978-5-6040008-6-1.
15. Vereshchagin NV, Varakin YuYa. Prevention of acute disorders of cerebral circulation: theory and reality. Journal of Neurology and Psychiatry. 1995;5:5-9. (In Russ.) Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность. Журнал неврологии и психиатрии. 1995;5:5-9.

Ожирение: вопросов больше, чем ответов

Самородская И. В.

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

Читайте статью: Драпкина О. М., Ким О. Т. **Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением?** в разделе **Обзоры литературы**, стр. 134-138

Ключевые слова: ожирение, бурая жировая ткань.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2021

Принята к публикации 30/07-2021



Для цитирования: Самородская И. В. Ожирение: вопросов больше, чем ответов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3012. doi:10.15829/1728-8800-2021-3012

Obesity: there are more questions than answers

Samorodskaya I. V.

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

See “**Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy?**” Drapkina O. M., Kim O. T. in **Review articles**, pp. 134-138

Keywords: obesity, brown adipose tissue.

Relationships and Activities: none.

Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503.

Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 28/07-2021

Accepted: 30/07-2021

For citation: Samorodskaya I. V. Obesity: there are more questions than answers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3012. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3012

ИМТ — индекс массы тела.

Несмотря на то, что термин ожирение, вероятно, был известен очень давно (считается от латинских слов *adipositas* и *obesitas* — полнота, откормленность), как заболевание ожирение стало рассматриваться менее века назад. В 1950г ожирение включено в международную классификацию болезней, а в XXIV появился термин *globesity* (объединение 2-х слов — глобальность и ожирение), учитывающий общемировую значимость проблемы [1].

Последние два десятилетия XXв и первое десятилетие XXIв формировалось агрессивно-негативное отношение к избытку веса: “надо похудеть, и немедленно, особенно, если есть проблемы со здо-

ровьем”. Однако по мере накопления информации стало ясно, что не всякое ожирение связано с перекармливанием; избыточный вес, определяемый с помощью индекса массы тела (ИМТ), не всегда обозначает наличие избыточного жира в организме; предложенные методы снижения веса не всегда ведут к успеху, а снижение веса при ожирении не обязательно сопровождается регрессом хронических болезней и увеличением продолжительности жизни [1, 2].

Одновременно с результатами исследований, свидетельствующих о риске развития ряда хронических заболеваний на фоне избыточного веса и ожирения, появился ряд других исследований, которые говорили

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

Тел.: + 7 (985) 224-60-50

[Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9320-1503].

о нарушающей логику закономерности “ожирение — риск хронических болезней — риск преждевременной смерти от тяжелых осложнений хронических заболеваний”. Больные с увеличенным ИМТ имели большую продолжительность жизни, чем пациенты с нормальным или сниженным ИМТ, в связи с чем появился еще один новый термин — “парадокс ожирения”. В последующем стало понятно, что “парадокс ожирения” во все даже не парадокс, а погрешность самого критерия оценки ожирения на основании ИМТ [3].

На 23-м ежегодном научном конгрессе Американской ассоциации эндокринологов (2014) было предложено рассматривать ожирение как хроническое заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани (“adiposity-based chronic disease”). А сегодня в рекомендациях профессиональных сообществ разных стран ожирение рассматривается как хроническое рецидивирующее многофакторное (преимущественно нейроповеденческое) заболевание, при котором увеличение жировой ткани в организме способствует ее дисфункции и биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [2].

Десятилетия накопленного мирового опыта в снижении веса свидетельствуют о неудачах и разочаровании, связанных с применением различных диет, фармакологических препаратов, хирургических и эндоваскулярных методов для снижения веса тела. Относительно низкий эффект (в % отношении к исходному весу и % людей, достигших “целевых” значений ИМТ), риск осложнений, частые “рецидивы” (возврат к исходному весу или его превышение) приводят к созданию огромного числа авторских методик лечения ожирения и рекомендаций профессиональных сообществ, основанных как на обобщении результатов клинических, популяционных исследований, метаанализов, так и на экспертных мнениях и теоретических концепциях [1, 2, 4]. В настоящее время стало понятно, что жировая ткань неоднородна, ее свойства различны в зависимости от локализации и строения, активно изучается роль бурой жировой ткани в гомеостазе глюкозы и липидов, а также расхода энергии за счет выработки тепла. В публикуемой статье “**Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением?**” рассматриваются относительно новая тенденция

в исследованиях — функция бурой жировой ткани, современные потенциальные методы ее активации, в т.ч. способы стимуляции бурой жировой ткани разнообразными пищевыми ингредиентами как один из возможных методов лечения ожирения.

Сегодня практически все современные рекомендации профессиональных сообществ сходятся во мнении, что не существует “серебряной пули” (одного эффективного метода) для лечения ожирения, а упрощенный подход “меньше есть, больше двигаться” не дает результата на уровне популяции. Профилактика ожирения требует изменений на уровне производства продуктов питания в сочетании с социально-экономическими изменениями, а лечение ожирения — смещения акцента с коррекции веса на улучшение показателей здоровья пациента, мультидисциплинарного подхода с учетом состояния здоровья, наличия/отсутствия хронических, ассоциированных с ожирением, заболеваний и предпочтений самого человека [1, 2]. В эпоху, когда ожирение приобрело статус глобальной эпидемии, а борьба с ним обросла массой недоказательных данных, особенно важным стало наличие достоверных источников информации. В настоящее время в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины готовится к изданию коллективная монография “**Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов**”, авторы — Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Ким О. Т., Неймарк А. Е., в которой рассматриваются современные теории развития ожирения, результаты крупных исследований по оценке взаимосвязи ожирения с ИМТ и развитием/течением ряда хронических заболеваний; патофизиологические механизмы, связывающие ожирение и развитие различных заболеваний, в т.ч. и COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция), вопросы, связанные с пользой и риском применяемых методов лечения ожирения. Много внимания уделяется сравнению клинических рекомендаций стран Европы, США, Австралии по профилактике ожирения, когнитивно-поведенческой терапии, оценке и тактике ведения пациентов, страдающих ожирением.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mayer SB, Graybill S, Raffa SD, et al. Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. Mil Med. 2021;usab114. doi:10.1093/milmed/usab114.
2. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192(31):E875-91. doi:10.1503/cmaj.191707.
3. Samorodskaya IV. Obesity: reliability of evaluation criteria, the ratio of harm and benefit. Doctor. 2014;4:5-8. (In Russ.)
4. Самородская И. В. Ожирение: надежность критериев оценки, соотношение вреда и пользы. Врач. 2014;4:5-8.
4. Public Health England. Let's talk about weight: a step-by-step guide to brief interventions with adults for health and care professionals. June 2017. First included: August 2018. <https://www.guidelines.co.uk/obesity/lets-talk-about-weight-guideline/454312.article>.

Повышенный уровень сердечного тропонина I, определенного высокочувствительным методом: клиническое значение за пределами оценки тяжести и прогноза острых и хронических заболеваний

Явелов И. С.

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

Читайте статью: 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 ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона** в разделе **Оригинальные статьи**, стр. 185-192

Ключевые слова: сердечный тропонин I, высокочувствительный метод, прогноз, популяция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/07-2021

Принята к публикации 02/08-2021



Для цитирования: Явелов И. С. Повышенный уровень сердечного тропонина I, определенного высокочувствительным методом: клиническое значение за пределами оценки тяжести и прогноза острых и хронических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3011. doi:10.15829/1728-8800-2021-3011

Increased level of cardiac troponin I determined by a highly sensitive method: clinical significance beyond the assessment of the severity and prognosis of acute and chronic diseases

Yavelov I. S.

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

See: 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. **Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region in Original articles**, pp. 185-192

Keywords: Cardiac troponin I, highly sensitive method, prognosis, population.

Relationships and Activities: none.

Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

Corresponding author: IYavelov@gnicpm.ru

Received: 31/07-2021

Accepted: 02/08-2021

For citation: Yavelov I. S. Increased level of cardiac troponin I determined by a highly sensitive method: clinical significance beyond the assessment of the severity and prognosis of acute and chronic diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3011. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3011

AG — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, сТnI — сердечный тропонин I, BNP — Brain Natriuretic Peptide (мозговой натрийуретический пептид).

Долгое время повышенную концентрацию сердечного тропонина I (сТnI) в крови использовали для выявления острого и хронического повреждения кардиомиоцитов. Согласно современным представлениям для констатации повреждения миокар-

да концентрация сТnI в крови должна превышать 99-й перцентиль его уровня у клинически здоровых лиц [1, 2]. Соответственно, для надлежащего применения каждого диагностикума необходимо установить это значение среди тех, у кого в дальнейшем

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: IYavelov@gnicpm.ru

[Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

cTnI будет использоваться для выявления повреждения миокарда. Однако на практике этим правилом часто пренебрегают, ориентируясь на рекомендации производителя диагностикума, что может быть некорректным в случаях, когда среди условно здоровых лиц в данном регионе уровень cTnI существенно выше или ниже, чем там, где проводилось первоначальное изучение. Так, согласно рекомендациям производителя диагностикума Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США), на основании изучения в США 766 клинически здоровых мужчин в возрасте 21-73 лет, не имевших повышенных уровней мозгового натрийуретического пептида (Brain Natriuretic Peptide, BNP) и гликированного гемоглобина, 99-й перцентиль распределения показателя составляет 34,2 пг/мл у мужчин и 15,6 пг/мл у женщин [3]. А по данным анализа 8121 человека в возрасте 54-74 лет в 4-х общинах США, не имевших диагностированного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), но с возможным наличием сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию (АГ), 99-й перцентиль распределения концентрации cTnI, определённой тем же методом, составлял уже 46,8 пг/мл для мужчин и 23,3 пг/мл для женщин [4].

С появлением методов определения cTnI в крови, обладающих высокой чувствительностью, стало очевидным, что определяемая концентрация этого биомаркера, обычно не достигающая величины, необходимой для констатации повреждения кардиомиоцитов, может отмечаться как у больных с рядом хронических заболеваний и патологических изменений в миокарде (стабильная коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка и др.), так и у лиц, еще не имеющих какой-либо явной патологии [2, 5]. Очевидно, что от того, насколько распространены в изученной группе лиц эти заболевания и состояния (часть из которых может оставаться нераспознанной из-за недостаточно детального обследования больных), будут зависеть и усредненные значения концентрации cTnI в крови, и величина 99-го перцентиля его распределения.

В качестве причин такого невыраженного увеличения концентрации cTnI в крови рассматривают не столько некроз кардиомиоцитов из-за ишемии, воспаления или иных активных патологических процессов, сколько апоптоз, ускоренную замену клеток в миокарде и экзоцитоз [6].

Известно, что более высокая концентрация cTnI в крови у лиц, еще не имеющих явных заболеваний, приводящих к острому или хроническому повреждению кардиомиоцитов, свидетельствует о повышенном риске смерти, смерти от сердечно-сосудистых причин, возникновения ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, госпитализации с сердечной недоста-

точностью [4, 7-10]. При этом повышенный уровень cTnI, определенного высокочувствительным методом, имеет самостоятельное прогностическое значение, независимо от наличия других факторов риска и уровня других биомаркеров в крови (в частности, С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, BNP).

В целом представляется, что повышенный уровень cTnI в крови, выявленный с помощью высокочувствительных методов, является маркером наличия и/или тяжести явных или еще не диагностированных патологических процессов, определяющих повышенный риск неблагоприятных исходов.

Соответственно, сведения о распределении концентрации cTnI в крови у лиц, проживающих на определенной территории, крайне важны, поскольку, с одной стороны, позволяют определить 99-й перцентиль распределения показателя, необходимый для корректной диагностики повреждения миокарда, а с другой — дают возможность выявить лиц с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ориентируясь на полученные ранее данные о прогностически неблагоприятной концентрации cTnI в крови. Кроме того, при проспективном наблюдении за достаточно крупной выборкой эти данные могут помочь уточнить прогностически неблагоприятный уровень cTnI, характерный для изученного контингента испытуемых.

В данном выпуске журнала представлены результаты наблюдательного одномоментного исследования, выполненного на представительной выборке населения Вологодского региона, включавшего 1591 человек в возрасте 25-64 лет [11]. Некоторые из отобранных лиц имели инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт в анамнезе, но явное ССЗ отсутствовало у 1120 (70,4%). По данным многофакторного регрессионного анализа концентрация cTnI в крови, определенная высокочувствительным методом Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США), была сопряжена с возрастом, полом (выше у мужчин) и наличием ряда сердечно-сосудистых факторов риска — АГ, ожирения, а также уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ≥ 3 ммоль/л и повышенной концентрацией в крови BNP. Подобные закономерности воспроизводятся и в других исследованиях [2, 4].

99-й перцентиль распределения концентрации cTnI в крови у изученных мужчин (47,7 пг/мл) оказался заметно выше, чем в рекомендациях производителя диагностикума (34,2 пг/мл) [3]. Авторы российского исследования отмечают, что это произошло за счет группы мужчин в возрасте 45-54 лет, каждый из которых имел в анамнезе ишемическую болезнь сердца или АГ, что иллюстрирует важность учета подходов к формированию выборок при определении 99-го перцентиля распределения показателя в популяции.

Для стратификации риска неблагоприятных исходов в данном исследовании использовались значения концентрации сTnI, определенного тем же методом, что и в проспективном наблюдательном исследовании HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study), выполненном на 9005 субъектах без известного на момент включения ССЗ (кроме АГ) [7]. Сумма случаев госпитализации с острым ИМ или сердечной недостаточностью, или смерти от сердечно-сосудистых причин при длительном наблюдении (медиана 13,9 лет) была существенно выше у лиц с умеренно повышенным уровнем сTnI в крови (4–10 пг/мл у женщин и 6–12 пг/мл у мужчин) и наиболее высокой при более выраженном увеличении этого показателя (>10 пг/мл у женщин и >12 пг/мл у мужчин). Эти уровни сTnI предлагают использовать для повышения точности стратификации риска неблагоприятных исходов у лиц, еще не имеющих явного ССЗ, что видится особенно актуальным для тех, кто согласно рекомендованным подходам отнесен в группу умеренного риска [12].

Согласно результатам проспективных популяционных исследований, учет повышенной концентрации сTnI, определенного с помощью диагностикума Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott, США),

позволяет повысить информативность шкал стратификации риска неблагоприятных исходов у лиц без явных ССЗ и реклассифицировать риск у части из них [4, 7, 8, 12]. В рассматриваемом исследовании Шальной С.А. и др. учет этого показателя у лиц, не переносивших ИМ или инсульт, тоже позволил реклассифицировать риск неблагоприятного исхода, оцененный по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Однако, поскольку данное исследование было одномоментным, полученный результат надо сопоставить с реальной частотой неблагоприятных исходов у изученного контингента больных.

В целом, представленные в статье Шальной С.А. и др. **“Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона”** данные — важный шаг к определению особенностей клинической интерпретации повышенного уровня сTnI, определенного высокочувствительным методом у лиц, проживающих в РФ.

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

Литература/References

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.: The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
2. Januzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, et al. Recommendations for Institutions Transitioning to High-Sensitivity Troponin Testing. JACC Scientific Expert Panel. *JACC.* 2019;73(9):1059-77. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.046.
3. ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I. Instructions for use. (In Russ.) ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I. Инструкция по применению. <https://www.ifcc.org/media/477656/high-sensitivity-cardiac-troponin-i-and-t-assay-analytical-characteristics-designated-by-manufacturer-v012019.pdf>
4. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Study. *Circulation.* 2019;139(23):2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
5. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly Sensitive Assay in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *JACC.* 2013;61:1240-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.026.
6. Raber I, McCarthy CP, Januzzi Jr JL. A Test in Context: Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Different Clinical Settings. *JACC.* 2021;77(10):1357-67. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.011.
7. 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 HUNT Study). *Am J Cardiol.* 2018;121:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
8. 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(30):2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
9. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *JACC.* 2017;70:558-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.062.
10. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation.* 2015;131(21):1851-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522.
11. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontseva AV, et al. 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.) Шальная С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. 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.
12. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J.* 2020;41(1):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.

Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19

Чашин М. Г.¹, Горшков А. Ю.², Драпкина О. М.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлено острым несоответствием потребности миокарда в кислороде и его доставкой. Данный механизм в большей мере связан с прогрессированием коронарного атеросклероза в сочетании с воспалительным ответом, гипоксемией, прокоагулянтным состоянием плазмы крови и тромбоцитозом. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), отягощенные по сердечно-сосудистым заболеваниям и коморбидной патологии, представляют группу высокого риска развития ОКС.

Цель. Провести анализ опубликованной литературы, в которой отражены данные о развитии ОКС у пациентов с COVID-19, его патогенезе, особенностях клинического течения.

Материал и методы. Поиск литературных данных осуществлялся с помощью сервисов Google Scholar, PubMed, ScienceDirect и Cyberleninka. В анализ были включены данные клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19, данные клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

Результаты. В настоящем литературном обзоре обобщены и систематизированы данные, представленные в современных научных публикациях, освещены аспекты клинического течения и особенности патогенетических механизмов, лежащих в основе ОКС у больных с COVID-19.

Заключение. Патогенез COVID-19 неразрывно связан с распространенным цитопатическим действием SARS-CoV-2 (Severe Acute

Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), генерацией патологического неконтролируемого иммунного ответа, который обуславливает системное воспаление, а также реализацией прокоагулянтной активации системы гемостаза. У пациентов с COVID-19, наряду с атеросклеротическим процессом, данные механизмы значительно повышают риск развития ОКС и могут ухудшать его течение на госпитальном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, цитокиновый шторм, вирус-индуцированный эндотелиит, COVID-19-ассоциированная коагулопатия, тромботические осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/02-2021

Рецензия получена 17/03-2021

Принята к публикации 26/03-2021



Для цитирования: Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806

Acute coronary syndrome in COVID-19 patients

Chashchin M. G.¹, Gorshkov A. Yu.², Drapkina O. M.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Acute coronary syndrome (ACS) is caused by an acute mismatch between myocardial oxygen demand and its supply. This mechanism is largely associated with the progression of coronary atherosclerosis in combination with an inflammatory response, hypoxemia, and blood procoagulation. Patients with the coronavirus disease 2019 (COVID-19), aggravated by cardiovascular diseases and comorbidities, are at high risk of ACS.

Aim. To analyze the publications, which reflects the development of ACS in patients with COVID-19, its pathogenesis, and clinical course.

Material and methods. Literature data were searched using Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and Cyberleninka services. The analysis included data from clinical guidelines on COVID-19, data from clinical studies, reports, and systematic reviews.

Results. This literature review summarizes and systematizes the data presented in modern publications, highlights the aspects of

the clinical course and pathogenetic mechanisms underlying ACS in patients with COVID-19.

Conclusion. The pathogenesis of COVID-19 is inextricably associated with the widespread cytopathic effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), uncontrolled immune response that causes systemic inflammation, as well as the coagulation system activation. In patients with COVID-19, along with the atherosclerosis, these mechanisms significantly increase the risk of ACS and can worsen its in-hospital course.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina pectoris, cytokine storm, viral endotheliitis, COVID-19-associated coagulopathy, thrombotic complications.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.chashchin@gmail.com

Тел.: +7 (977) 433-11-18

[Чашин М. Г.* — врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Горшков А. Ю. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Chashchin M. G.* ORCID: 0000-0001-6292-3837, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dr.chaschin@gmail.com

Received: 12/02-2021

Revision Received: 17/03-2021

Accepted: 26/03-2021

For citation: Chashchin M. G., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2806

АГ — артериальная гипертензия, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, СРБ — С-реактивный белок, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент-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), Тп — тропонин.

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) системы здравоохранения всех стран встретились с тяжелым испытанием. На момент написания статьи, по данным университета Джона Хопкинса, эта инфекция выявлена у >103 млн человек по всему миру, ~2,3 млн из них скончались [1]. Несмотря на то, что бессимптомно болезнь протекает, в среднем, в 50% случаев, а легкое течение заболевания наблюдается у 80% пациентов, достаточно значимая часть инфицированных переносит COVID-19 в тяжелой форме [2]. В подавляющем большинстве исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение являются основными факторами риска, а коморбидность — ключевым независимым предиктором тяжелого течения и даже летальных исходов при COVID-19 [3-5]. Течение инфекционного процесса может служить как причиной декомпенсации хронических ССЗ, так и провоцировать возникновение острых. Несмотря на поступающие, на первый взгляд, оптимистичные статистические данные из различных стран о снижении более чем на 40% госпитализаций пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в период всеобщего локдауна, данное снижение вполне можно считать тревожным признаком потенциального увеличения частоты внезапной сердечной смерти, ухудшения течения ОКС, увеличения количества осложнений в будущем [6, 7].

Целью настоящего обзора является анализ и систематизация актуальных литературных данных о связи новой коронавирусной инфекции COVID-19 с ОКС, его патогенезе и клиническом течении.

Материал и методы

Сбор источников литературы проводили с помощью поисковых систем Google Scholar, PubMed, ScienceDirect и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использовали выражения “COVID-19”, “SARS-CoV-2” (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), “influenza”, “viral respiratory infections” в сочетании с “acute coronary syndrome”, “myocardial infarction”, “complications”, “co-

gulopathy”. Поиск всех ключевых терминов проводили по заголовкам, ключевым словам и текстам аннотаций. Для последующего анализа были отобраны 260 публикаций. Источники, содержащие только абстракты, тезисы, дублирующую информацию или публикации, не отвечающие на вопросы настоящего исследования, были исключены. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошла обобщенная и систематизированная информация из 52 литературных источников, среди которых данные актуальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19, последних клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

Этиология и патогенез повреждения миокарда

SARS-CoV-2 — одноцепочечный (+)РНК-вирус, относящийся к бета-коронавирусам, который наряду с SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome COronaVirus, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) способен вызывать тяжелый респираторный синдром у человека [8]. Основным распространителем инфекции является человек. Основной путь передачи — воздушно-капельный, однако ряд исследований подтверждает возможность распространения воздушно-пылевым и контактным путем. Входными воротами для вируса преимущественно являются клетки респираторного тракта [2].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетку обусловлено комплементарностью домена его S-белка к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) человека [9].

АПФ2 — это мембранный белок, ключевой ролью которого является превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7. АПФ2 наиболее широко экспрессируется в пневмоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах, миоцитах. Повышенная экспрессия АПФ2 на поверхности клеточных мембран, с одной стороны, может повышать риски инфицирования SARS-CoV-2, а с другой — она же является компенсаторным механизмом, возникающим в ответ на прессорные эффекты при усилении продукции и избытке ангиотензина II [10, 11]. Активность АПФ2 значительно повышается у лиц с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), АГ и СД [10]. Инвазия вируса существенно снижает количество рецепто-

ров АПФ2 на поверхности клеток, что также ведет к дестабилизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, декомпенсации хронических форм ишемической болезни сердца, усилению тяжести АГ и прогрессированию атеросклероза, а также повышает риск развития ИМ. Дисфункция и гибель пораженных вирусом клеток ведет к возникновению новых и декомпенсации хронических заболеваний.

По данным ретроспективного анализа, проведенного в госпитале Тунцзи [12] на 150 пациентах с легким и тяжелым течением COVID-19, у 20% отмечались признаки повреждения миокарда, что сопровождалось повышением уровня NT-proBNP (N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) и сердечного тропонина (Tn) I, которые в последующем были определены как независимые маркеры тяжести клинического течения заболевания. Эти данные нашли свое подтверждение в ряде других исследований [13–15].

Одним из наиболее тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) COVID-19 является ОКС, который может проявляться ИМ с подъемом (ИМпST) или без подъема (ИМбпST) сегмента ST, а также нестабильной стенокардией. Патофизиология ИМ при COVID-19 в настоящее время вызывает много вопросов ввиду комплекса механизмов, способных приводить к повреждению миокарда.

Роль воспаления

Ключевую роль в патогенезе COVID-19 играет воспалительный процесс. Одним из важнейших его звеньев наряду с тяжелым системным неконтролируемым ответом является эндотелиальная дисфункция. Механизмом, вызывающим эндотелиальную дисфункцию, и, как следствие, повреждение и тромбозы в легочной ткани, миокарде, головном мозге, почках, является вирус-индуцированный эндотелиит, ассоциированный с COVID-19 [16]. Активация и поддержание эндотелиита связано с продукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-6, -2 (ИЛ-6, ИЛ-2), фактора некроза опухоли α , хемокинов из поврежденных эндотелиоцитов, повышением активности фактора фон Виллебранда и VIII фактора, увеличением их концентрации в кровотоке [17]. Все это, в свою очередь, способствует активации лейкоцитов и напрямую приводит к дисбалансу антикоагулянтов и прокоагулянтов, что ведет к потенцированию и поддержанию провоспалительного и прокоагулянтного состояния.

Системный воспалительный ответ при COVID-19 на данный момент признан ключевым звеном, обуславливающим тяжесть течения заболевания. В результате чрезмерного неконтролируемого синтеза цитокинов развивается явление, ранее обозначенное в литературе как “цитокиновый шторм”. Подобное состояние гиперактивации иммунной системы на-

блюдалось при ряде неопластических и аутоиммунных процессов, а также при осложненном течении гриппа и тяжелом остром респираторном синдроме, вызываемом предыдущим коронавирусом SARS-CoV [18].

Цитокиновый шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19 напрямую связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [19].

В исследовании, проведенном в Китае, у всех пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в крови выявлялось выраженное увеличение таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1B, ИЛ-1RA, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, γ -интерферона, β -хемокинов, фактора некроза опухоли α , фактора роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора роста эндотелия сосудов. Кроме того, было доказано, что высокий уровень ИЛ-6 коррелировал с повышенной летальностью [8, 20]. В других исследованиях указывают на наличие прямой корреляции уровня сердечного Tn I и D-димера с тяжестью течения заболевания, а также на неспецифическую цитокин-опосредованную кардиотоксичность [13].

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, характеризующийся накоплением липидов в суб-эндотелиальном пространстве артериальной стенки в результате повышения ее проницаемости для липопротеинов низкой плотности и моноцитов, которые затем дифференцируются в макрофаги. Интенсивность роста бляшки прямо коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса, более выраженной инфильтрацией, продукцией цитокинов, протеаз и накоплением свободных радикалов. Все это может провоцировать разрыв фиброзной покрышки бляшки и, как следствие, приводить к атеротромбозу и развитию ОКС.

Важную роль в поддержании воспаления и развитии атеросклероза играет дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) — гликопротеин, представленный как в виде мембранного белка, так и растворимого фермента. Помимо регуляции функции бета-клеток поджелудочной железы, ДПП-4 широко экспрессируется на поверхности эндотелия, эндокарда, а также миелоидных клетках, обладает провоспалительным действием, которое может способствовать прогрессированию атеросклероза [20–22].

Воспаление, вызванное непосредственным повреждением эндотелиальных клеток в результате проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2, вызывает протромботические изменения в крови. Также ДПП-4 может служить функциональным рецептором для SARS-CoV-2 и облегчать проникновение вируса в клетку. Все это приводит к повышенной

миграции моноцитов, усилению выработки хемокина SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), стремительному росту бляшки, ее дестабилизации и, в конечном итоге, к развитию ОКС. В свою очередь, системное воспаление значительно усиливает тромботическую активность и совместно с вышеперечисленными факторами также способствует развитию тромбоза в месте повреждения эндотелия коронарных артерий [17, 23].

В ряде исследований было установлено, что повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития ОКС, а также факторами, определяющим тяжесть течения ИМ [24-29]. Несмотря на доказанную патогенетическую связь воспаления и развития атеросклероза, а также патогистологические свидетельства цитопатического действия SARS-CoV-2, в настоящее время убедительных данных о непосредственном влиянии COVID-19 на прогрессирование атеросклероза не существует.

Респираторный синдром

Респираторный синдром является ведущим в клиническом течении COVID-19. Как упоминалось ранее, помимо непосредственного цитопатического действия на клетки респираторного тракта с развитием местного воспаления, генерализация инфекции и развитие цитокинового шторма приводит к развитию дыхательной недостаточности различной степени выраженности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [19]. Патофизиология ОРДС связана с повышением проницаемости эндотелия на фоне увеличения синтеза тромбина, цитокинов и хемокинов, что стимулирует миграцию лейкоцитов из крови в ткани; как следствие, развивается острая легочная недостаточность, вызванная некардиогенным отеком легких, что требует подключения вспомогательных методов оксигенации. Пациенты со значительным поражением легочной ткани имеют низкий уровень насыщения крови кислородом и, как правило, нуждаются в дополнительной инсуффляции кислородом [9]. Все это ведет к нарастанию респираторной гипоксии. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина в результате гемофагоцитарного синдрома способствует уменьшению кислородной емкости крови и приводит к гемической гипоксии. Повреждение легочной ткани также нарушает газообмен, вследствие чего происходит повышение $p\text{CO}_2$ в крови, нарастание ацидоза, блокирование гликолиза и окисления, а в последствии, развитие тканевой гипоксии. У пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий нарастание гипоксемии может усиливать дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода и впоследствии приводить к возникновению клиники нестабильной стенокардии, а также ишемическому повреждению миокарда. Это важно учитывать на догоспи-

тальном этапе при первом контакте с пациентом для определения адекватной маршрутизации и выбора оптимальной стратегии лечения.

Коагулопатия

Проявлением коагулопатии при COVID-19 является развитие как артериальных и венозных тромбозов, так и тромбозов на уровне микроциркуляторного русла.

Многосоставной сложный характер коагулопатии представлен сочетанием явлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антифосфолипидного синдрома, тромботической микроангиопатии, гемофагоцитарного синдрома, что дает предпосылки к выделению такого понятия, как COVID-19-ассоциированная коагулопатия [30, 31]. В дальнейшем, по мере проведения исследований, перечень синдромов и механизмов развития коагулопатии, несомненно, будет расширяться. В настоящее время непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на систему коагуляции остается недоказанным. В исследовании, проведенном Хуачжунским университетом науки и технологии в период распространения инфекции SARS-CoV в 2008г, было выявлено значительное укорочение времени свертывания крови в связи с непосредственной активацией нуклеокапсидным белком SARS-CoV протромбиназы HFGL2 и иных цитокинов, что, в свою очередь, значительно увеличивало риск тромботических осложнений у инфицированных пациентов [32]. Реализацию подобных механизмов у SARS-CoV-2 также еще предстоит доказать в будущем.

Неоспоримым остается тот факт, что коагуляционная система непосредственно вовлечена в развитие осложнений COVID-19, в т.ч. ОКС. Отчеты ряда клинических исследований связывают тяжелое течение инфекции и летальные исходы COVID-19 со значительно повышенными уровнями ферритина, D-димера и иных продуктов распада фибрина, что потенциально предрасполагает к тромбоэмболическим осложнениям, а также повышает риск развития ОКС [19, 33, 34].

Прямое вирусное повреждение миокарда

По мере роста числа публикаций появляется все больше данных о прямой способности SARS-CoV-2 поражать ткань миокарда. Об этом свидетельствует повышение уровня сердечного Tn в плазме крови, развитие аритмий, девиации сегмента ST, в т.ч. при отсутствии обструктивного поражения артерий коронарного русла [35]. Повышение уровня сердечного Tn I у пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжелым течением инфекции, а его нарастание в динамике является предиктором летальных исходов [36], однако эти данные не могут достоверно свидетельствовать о непосредственном цитопатическом влиянии вируса на клетки миокарда.

Опубликованные данные патогистологических исследований указывают на то, что наряду с легочной тканью, высокий титр РНК SARS-CoV-2 обнаруживался в миокарде, почках и печени [37, 38]. Несмотря на это, вопрос инвазии вируса непосредственно в кардиомиоциты остается дискуссионным. В своем отчете Chen L, et al. [11] привели результаты анализа межклеточного вещества образцов миокарда, на которых проводилось исследование потенциальных механизмов повреждения. Наиболее высокая степень экспрессии АПФ2 была обнаружена в перикардах миокарда, что делает их потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 и может обуславливать ССО течения COVID-19.

В многоцентровом исследовании, проведенном в США, описаны результаты аутопсии 23 пациентов, у которых выявлена вирусная инвазия не только в периваскулярных клетках, но и в интерстициальных и эндотелиальных. Описано развитие микрососудистой дисфункции, эндотелиита, миокардита, перикардита, а также прямого и косвенного поражения кардиомиоцитов. Подобные морфологические изменения соответствовали изменениям, характерным для вирусного миокардита [16]. COVID-19-ассоциированный миокардит может протекать как латентно, так и иметь фульминантное течение, что определяет значительное снижение сократительной способности сердца и нарастание явлений недостаточности кровообращения [35]. Клинически развитие вирусного миокардита может маскироваться клиникой ОКС и инфаркт-подобными изменениями на электрокардиограмме, что затрудняет диагностику и может привести к неверно выбранной первичной терапевтической тактике и развитию тяжелых осложнений.

Клиническое течение ОКС

Наряду с COVID-19 приводимые в литературе данные исследований течения вирусных инфекций прошлых лет подтверждают высокие риски ССО. Так, вирус гриппа значительно увеличивал риски развития ОКС и внезапной сердечной смерти как в раннем, так и в отсроченном периоде течения болезни [39–41]. Результаты исследования 133562 случаев ИМ в период эпидемии сезонным гриппом показали более высокую частоту ИМ в периоды с наибольшим количеством зарегистрированных случаев гриппа. Эти данные коррелировали с результатами наблюдений за >33 тыс. пациентов, которые указывают на значительное увеличение риска развития ИМ в течение 3–7 сут. после обращения к врачу по поводу появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции [42]. В другом проспективном исследовании приводятся результаты наблюдения за 75 пациентами с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV во время вспышки в 2003г, из них 2 человека умерли от острого ИМ на 13 и 17 сут. болезни [43].

Данные европейского ретроспективного регистра ISACS-STEMI (International Study on Acute Coronary Syndromes — ST-segment Elevation Myocardial Infarction) COVID-19, включающего в общей сложности 6609 пациентов с ИМпST, проходивших лечение в 77 сосудистых центрах из 18 стран, показали значительное снижение количества поступлений пациентов с ИМпST и числа проведенных первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в 2020г по сравнению с аналогичным периодом в 2019г [44]. С одной стороны, это может быть следствием возможной недооценки симптомов ОКС в условиях пандемии, нежеланием пациентов вступать в контакт с медицинскими работниками из-за потенциальной опасности инфицирования, снижением физической активности и отсутствием адекватной возможности оценки прогрессирования симптомов стенокардии. С другой стороны, пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском и коморбидной патологией чаще подвержены тяжелому течению COVID-19. Таким образом, пациенты высокого риска чаще могут госпитализироваться по поводу COVID-19, а не ОКС, кроме того, повреждение миокарда у этой категории больных на фоне течения инфекции может чаще проявляться в виде ИМ 2 типа.

Британское исследование, проведенное на основании анализа данных 117327 пациентов с ИМпST и ИМбпST, включенных в общенациональный регистр с 1 января 2017г по 22 мая 2020г, показало, что с введением изоляции в Великобритании среднее количество ежедневных госпитализаций по поводу ИМбпST значительно снизилось — с 69 до 35 (относительный риск развития заболевания составил 0,51; 95% доверительный интервал: 0,47–0,54), в сравнении с ИМпST — с 35 до 25 (относительный риск = 0,74; 95% доверительный интервал: 0,69–0,80). В целом, пациенты были моложе и значительно реже имели факторы риска ССЗ, однако 30-суточная летальность у пациентов с ИМпST снизилась с 10,2 до 7,7%, а в группе ИМбпST возросла с 5,4 до 7,5% [45].

Результаты многоцентрового Итальянского исследования также подтверждают значительное снижение общего количества госпитализаций пациентов с ИМ, но между тем указывают на значимое увеличение общей летальности от ИМпST по сравнению с 2019г (с 4,1 до 13,7%). Летальность в группе пациентов с выявленным COVID-19 и ИМпST была также значимо выше, чем у неинфицированных больных — 28,6 vs 11,9%. Также авторы приводят данные об увеличении времени от появления симптомов до коронароангиографии на 39,2%, а от первого медицинского контакта до ЧКВ на 31,5% в сравнении с 2019г, что, в свою очередь, может быть одной из причин повышения летальности [46].

Одноцентровое обсервационное исследование, включающее 106 пациентов, поступивших

с ОКС в период с 1 марта по 20 апреля 2020г, и 174 пациента за аналогичный период в 2019г, свидетельствует о том, что частота ИМпСТ и ИМбпСТ была одинаковой среди пациентов с верифицированным COVID-19 и без него, однако, в сравнении с предыдущим периодом ИМ 2 типа чаще встречался в группе пациентов с COVID-19 — 29 vs 4% ($p=0,0497$). У всех пациентов с COVID-19 отмечался более высокий уровень СРБ и D-димера, в сравнении с неинфицированными пациентами [47].

Результаты многоцентрового исследования, проведенного в 11 больницах США на когорте 1533 пациентов, поступавших с ИМ, указывают на более выраженное повышение маркеров воспаления, уровня NT-proBNP, более тяжелое течение и значительно более высокую смертность среди COVID-19-положительных пациентов (27,9%) в сравнении с пациентами без COVID-19 за тот же период — 3,7% ($p<0,001$) [48].

В другом исследовании, включавшем 115 пациентов, поступивших с подтвержденным диагнозом ИМпСТ, проведено сравнение исходных характеристик, ангиографических, лабораторных и клинических результатов исследований среди больных с диагностированным и недиагностированным COVID-19. У 39 (33,9%) пациентов клинически и лабораторно подтверждена новая коронавирусная инфекция с помощью полимеразной цепной реакции. В группе пациентов с COVID-19 отмечалась более высокая частота и выраженность тромбоза коронарных артерий, а также острого и подострого тромбоза стента, значительно чаще требовалось введение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и проведение тромбаспирации. По данным лабораторных исследований инфицированная группа имела более высокие уровни СРБ, D-димера, Tn T, а также лимфопению. Пациенты с ИМ и COVID-19 имели более тяжелое клиническое течение, а продолжительность госпитализации была значительно выше, чем в неинфицированной группе. Больные с COVID-19 демонстрировали более высокую летальность (17,9 vs 6,5%, однако, несмотря на высокие количественные показатели, различия не достигли статистической значимости ($p=0,1$)) [49].

Ограничением указанного исследования является небольшой объем выборки, а также различия по частоте сопутствующих патологий среди пациентов и в группе сравнения. Так, в группе пациентов с COVID-19 чаще встречалась АГ (72 vs 42%, $p=0,003$), СД (46 vs 26%, $p=0,038$), гиперлипидемия (62 vs 37%, $p=0,038$), кроме того, эти пациенты чаще имели в анамнезе ранее перенесенные ЧКВ (23 vs 7%, $p=0,016$).

На основании постоянно обновляющихся данных о течении ОКС у пациентов с COVID-19 разрабатываются стратегии лечения, однако оптимальная тактика до сих пор остается не определенной.

Кроме того, открытым остается вопрос оправданности применения тромболитиков у пациентов с ИМпСТ [50].

Стентирование коронарных артерий у пациентов с ИМ и COVID-19 сопряжено с увеличением тромботических рисков как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Выбор интервенционной тактики лечения ОКС также требует дальнейшего изучения [50, 51]. Согласно современным клиническим рекомендациям, использование стентов с лекарственным покрытием является приоритетным при проведении ЧКВ на инфаркт-ответственной артерии, однако применение стентов с лекарственным покрытием сопряжено с более высоким риском тромбоза в отдаленном периоде, чем при применении голометаллических стентов [52]. Кроме того, в будущих исследованиях предстоит выяснить эффективность, безопасность и оправданность применения антикоагулянтов в сочетании с классической антитромботической терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца и COVID-19.

Заключение

В настоящее время определено множество потенциальных предикторов для стратификации сердечно-сосудистого и тромботического риска у пациентов с COVID-19, однако большинство исследований имеет ряд ограничений, основными из которых являются небольшие объемы выборки, как правило, ограниченность регионом проживания пациентов, эндемичность региона по тем или иным инфекционным и неинфекционным заболеваниям, популяционные особенности.

Согласно изученной литературе, течение COVID-19 неразрывно связано со значительным риском развития ОКС как у пациентов с предшествующим кардиологическим анамнезом, так и без него. Наблюдаемые тяжелые нарушения в системе гемостаза у пациентов с COVID-19 и атеросклерозом оказывают значимое влияние на клиническое течение заболевания, в т.ч. за счет атеротромботических осложнений. Миокардиальное поражение реализуется за счет вовлечения множества патологических механизмов, которые требуют привлечения мультидисциплинарной врачебной команды и определения комплексного подхода к лечению и профилактике возможных осложнений. Особую группу риска развития ССО составляют лица с коморбидной патологией, которые подвержены не только более тяжелому течению заболевания, но и потенциально высокому риску возникновения осложнений в отдаленном периоде. Проведение анализа характера изменений, вызванных COVID-19, тяжести поражения органов и систем, а также возможных осложнений в периоде реконвалесценции на данный момент является одной из

актуальнейших исследовательских задач. Своевременная иммунопрофилактика, коррекция и модификация неинфекционных факторов риска, предупреждение развития и компенсация хронических патологий может способствовать значительному снижению частоты тяжелого течения и летальности при COVID-19.

Особый научный интерес в настоящее время представляет наблюдение за пациентами, которые

перенесли COVID-19, изучение изменения их коагуляционного статуса в динамике, анализ частоты тромботических осложнений, а также особенностей течения хронических и частоты выявления новых ССЗ в отдаленном периоде.

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

Литература/References

- COVID-19 Map — Johns Hopkins Coronavirus Resource Center n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed February 3, 2021).
- Interim guidelines prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 10 (08.02.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 10 (08.02.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/804/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021-2.1_%28003%29.pdf
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- 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;323:2052. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Braiteh N, Rehman W ur, Alom M, et al. Decrease in acute coronary syndrome presentations during the COVID-19 pandemic in upstate New York. *Am Heart J*. 2020;226:147-51. doi:10.1016/j.ahj.2020.05.009.
- Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020;41:1852-3. doi:10.1093/eurheartj/ehaa314.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- An update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
- Uri K, Fagyas M, Kertesz A, et al. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016;17. doi:10.1177/1470320316668435.
- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097-100. doi:10.1093/cvr/cvaa078.
- Chen C, Yan JT, Zhou N, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua*
- Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48:567-71. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- Li C, Jiang J, Wang F, et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;147:74-87. doi:10.1016/j.yjmcc.2020.08.008.
- Cao J, Zheng Y, Luo Z, et al. Myocardial injury and COVID-19: Serum hs-cTnl level in risk stratification and the prediction of 30-day fatality in COVID-19 patients with no prior cardiovascular disease. *Theranostics*. 2020;10:9663-73. doi:10.7150/thno.47980.
- Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7413673. doi:10.1155/2020/7413673.
- Buja LM, Wolf D, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi:10.1016/j.carpath.2020.107233.
- Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:315-9. doi:10.31083/j.rcm.2020.03.126.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021-8. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Wang MT, Lin SC, Tang PL, et al. The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):89. doi:10.1186/s12933-017-0572-0.
- Aghili N, Devaney JM, Alderman LO, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase IV gene are associated with the risk of myocardial infarction in patients with atherosclerosis. *Neuropeptides*. 2012;46:367-71. doi:10.1016/j.npep.2012.10.001.
- Dai Y, Wang X, Ding Z, et al. DPP-4 inhibitors repress foam cell formation by inhibiting scavenger receptors through protein kinase C pathway. *Acta Diabetol*. 2014;51:471-8. doi:10.1007/s00592-013-0541-3.
- Du H, Wang DW, Chen C. The potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular system in COVID-19 patients. *J Cell Mol Med*. 2020;24:10274-8. doi:10.1111/jcmm.15674.
- Kaminski KA, Kozuch M, Bonda T, et al. Coronary sinus concentrations of interleukin 6 and its soluble receptors are affected by reperfusion and may portend complications in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206:581-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.033.

25. Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2013;62:395-400. doi:10.1016/j.cyto.2013.03.020.
26. Van Den Berg VJ, Umans VAWM, Brankovic M, et al. Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: Results of the BIOMArCS study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:2099-106. doi:10.1515/cclm-2019-1320.
27. Zhao X, Liu C, Zhou P, et al. Estimation of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Risk Prediction Score Model From a Derivation and Validation Study. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7. doi:10.3389/fcvm.2020.603621.
28. Reynoso-Villalpando GL, Padilla-Gutiérrez JR, Valdez-Haro A, et al. Relationship between C-Reactive Protein Serum Concentration and the 1846 C>T (rs1205) Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndrome from Western Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21:334-40. doi:10.1089/gtmb.2016.0312.
29. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74:62-8. doi:10.1016/j.cyto.2014.12.024.
30. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0.
31. Lobastov K V, Schastlivtsev IV, Porembskaya OY, et al. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Hospital-Replacing Technol Surg*. 2020;2020. doi:10.21518/1995-1477-2020-3-4.
32. Han M, Yan W, Huang Y, et al. The Nucleocapsid Protein of SARS-CoV Induces Transcription of hfg12 Prothrombinase Gene Dependent on C/EBP Alpha. *J Biochem*. 2008;144:51-62. doi:10.1093/jb/mvn042.
33. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9. doi:10.1172/JCI137244.
34. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75:1730-41. doi:10.1111/all.14238.
35. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
37. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-77. doi:10.7326/M20-2003.
38. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
39. Chughtai AA, Tan TC, Hitchen EM, et al. Association of influenza infection and vaccination with cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *IJC Heart Vasc*. 2020;31:100648. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100648.
40. Sharma Y, Horwood C, Chua A, et al. Prognostic impact of high sensitive troponin in predicting 30-day mortality among patients admitted to hospital with influenza. *IJC Heart Vasc*. 2021;32. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100682.
41. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019;132:1173-81. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.002.
42. Mohammad MA, Tham J, Koul S, et al. Association of acute myocardial infarction with influenza: A nationwide observational study. *PLoS One*. 2020;15:e0236866. doi:10.1371/journal.pone.0236866.
43. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767-72. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
44. De Luca G, Cercek M, Jensen LO, et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:1-13. doi:10.1186/s12933-020-01196-0.
45. Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):238-246. doi:10.1093/ehjqcc/qcaa062.
46. 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;41:2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
47. Matsushita K, Hess S, Marchandot B, et al. Clinical features of patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-10. doi:10.1007/s11239-020-02340-z.
48. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, et al. Comparison of Characteristics and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction With Versus Without Coronavirus-19. *Am J Cardiol*. 2020. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.059.
49. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1168-76. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.022.
50. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-9. doi:10.24875/RECICE.M20000123.
51. Secco GG, Tarantini G, Mazzarotto P, et al. Invasive strategy for COVID patients presenting with acute coronary syndrome: The first multicenter Italian experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;ccd.28959. doi:10.1002/ccd.28959.
52. Ozaki Y, Katagiri Y, Onuma Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018;33:178-203. doi:10.1007/s12928-018-0516-y.

Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования

Беграмбекова Ю. А., Орлова Я. А.

МГУ им. М. В. Ломоносова. Москва, Россия

Пандемия хронических неинфекционных заболеваний, составляющая в настоящий момент одну из основных угроз для здоровья и благополучия человечества, заставляет искать пути ранней профилактики их развития. Низкие уровни кардиореспираторной выносливости, обусловленные малоподвижным образом жизни, связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от всех причин и показателями смертности от наиболее распространенных онкологических заболеваний. Скелетная мускулатура является важнейшим секреторным органом и характеризуется выдающимися метаболическими характеристиками и выносливостью. Низкодозовый стресс, вызванный физической нагрузкой, способствует митохондриальному биогенезу и ремоделированию не только мышечной системы, но и других систем, вовлеченных в процесс поддержания мышечной активности, включая регулирование метаболизма глюкозы и жиров, поддержание иммунитета, стимулирование ангиогенеза. Эти и другие эффекты физической активности реализуются через открытую в последние годы систему миокинов. Выключение паракринной, экзокринной и эндокринной функции мышц не может быть восполнено никакими другими способами и приводит к нарушению жизненно важных адаптивных процессов. Целью настоящего обзора является синтез имеющихся на сегодняшний день доказательств эволюционно обусловленной уникальной роли аэробных физических нагрузок в поддержании здорового функционирования организма человека, а также описание цепи патологических реакций, возникающих при гиподинамии. Поиск про-

водился в базе данных Medline и PubMed Central по ключевым словам: кардиореспираторная выносливость, хронические неинфекционные заболевания, максимальное потребление кислорода, миокины, интерлейкин-6, аэробные физические нагрузки.

Ключевые слова: кардиореспираторная выносливость, хронические неинфекционные заболевания, максимальное потребление кислорода, миокины, интерлейкин-6, аэробные физические нагрузки.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, член-корр. РАН Арутюнову Григорию Павловичу за ценные комментарии и поддержку в ходе работы над статьей.

Поступила 12/04-2021

Рецензия получена 23/04-2021

Принята к публикации 30/06-2021



Для цитирования: Беграмбекова Ю. А., Орлова Я. А. Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2878. doi:10.15829/1728-8800-2021-2878

Health benefits of aerobic exercise: known mechanisms and research potential

Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A.

Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

The pandemic of noncommunicable diseases, which is currently one of the main threats to health and well-being of mankind, makes us look for ways to prevent their development early. Low cardiorespiratory endurance due to a sedentary lifestyle is associated with high cardiovascular risk, all-cause and cancer mortality. Skeletal muscles are the most important secretory organ and is characterized by outstanding metabolic performance and endurance. Exercise-induced low-dose stress contributes to mitochondrial biogenesis and remodeling of not only the muscular system, but also other systems involved in maintaining muscle activity, including regulating glucose and fat metabolism, maintaining immunity, and stimulating angiogenesis. These and other effects of physical activity are implemented through the

myokine system discovered in recent years. Shutting off the paracrine, exocrine and endocrine functions of muscles cannot be replenished in any other way and leads to disruption of vital adaptive processes. This review describes currently available evidence of unique role of aerobic physical activity in maintaining the human health, as well as to define the chain of pathological reactions during physical inactivity. The search was carried out in the Medline and PubMed Central databases for the keywords: cardiorespiratory endurance, non-communicable diseases, maximum oxygen consumption, myokines, interleukin-6, aerobic exercise.

Keywords: cardiorespiratory endurance, non-infectious diseases, maximum oxygen consumption, myokines, interleukin-6, aerobic exercise.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Тел.: +7 (985) 467-92-73

[Беграмбекова Ю. Л.* — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Орлова Я. А. — д.м.н., руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-8160-5612].

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment of the Lomonosov Moscow State University.

Acknowledgments. The authors are grateful to Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences Grigory Pavlovich Arutyunov for valuable comments and support during the work.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 12/04-2021

Revision Received: 23/04-2021

Accepted: 30/06-2021

For citation: Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A. Health benefits of aerobic exercise: known mechanisms and research potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2878. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2878

АД — артериальное давление, АТФ — аденозинтрифосфат, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КРВ — кардиореспираторная выносливость, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЦМ — тяжелые цепи миозина, УО — ударный объем, ФН — физическая нагрузка, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ГПП — глюкагоноподобный белок, BDNF — Brain-Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор мозга), COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), FGF — Fibroblast Growth Factor (фактор роста фибробластов), VO₂ макс — максимальное потребление кислорода.

Введение

Пандемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), составляющая в настоящий момент одну из основных угроз для здоровья и благополучия человечества, заставляет искать пути ранней профилактики их развития. Это обусловлено не только медицинской необходимостью, но и острой потребностью в снижении и оптимизации расходов, связанных с постоянно растущим социальным и экономическим бременем заболеваний системы кровообращения, бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета (СД), болезни Альцгеймера и онкологической патологии [1]. Борьба с уже развившимися ХНИЗ и их осложнениями непомерно тяжела для системы здравоохранения любой страны мира и гораздо менее успешна в отношении продления полноценной жизни, чем их профилактика. Сегодня мир столкнулся с необходимостью поиска новых подходов к профилактике ХНИЗ, особенно с учетом неясных перспектив в отношении достижения контроля над эпидемией COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция), которая дополнительно усугубляет негативный прогноз пациентов с ХНИЗ [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире 23% взрослых и 81% подростков (в возрасте 11-17 лет) не соответствуют глобальным рекомендациям ВОЗ по физической активности (<https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/inactivity-global-health-problem/en/>). В то же время становится все более очевидным, что низкие уровни кардиореспираторной выносливости (КРВ), обусловленные малоподвижным образом жизни, связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от всех причин и показателями смертности от наиболее распространенных онкологических заболеваний [3, 4]. По последним данным низкая КРВ также является потенциально более сильным предиктором смерти, чем привычные факторы риска, такие

как курение, артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина и СД 2 типа [5], а добавление показателя КРВ к традиционным факторам риска значительно улучшает реклассификацию рисков неблагоприятных исходов [6, 7]. Поддержание здоровья молодых людей имеет решающее значение для предотвращения осложнений в зрелом возрасте. Тем не менее, риск ССЗ у молодых людей (18-24 лет) часто недооценивают, несмотря на подтвержденную высокую распространенность факторов риска и ранних признаков развития атеросклероза в этой возрастной группе [8]. Неуклонно возрастающая роль низкой КРВ как основного интегрального фактора развития большинства ХНИЗ обусловлена тем, что в последние 100 лет во всем мире произошли существенные изменения в образе жизни, в результате чего физическая выносливость, которая была вполне обычной еще 100-150 лет назад, стала считаться необходимой только для спортсменов и людей, занимающихся тяжелым физическим трудом. Уровень автоматизации в быту и на производстве требует от современного человека так мало физических усилий, что даже выраженное снижение выносливости может долго не осознаваться человеком и, соответственно, не вызывает настороженности как у него самого, так и у медицинских работников. В то же время высокий уровень выносливости, способность и, главное, потребность в регулярных длительных нагрузках аэробного спектра являются биологической характеристикой человека. Исследования антропологов [9], эволюционных биологов [10], а также многочисленные данные в области биологии движения, появившиеся в последнее время, свидетельствуют о том, что важной характеристикой человека является его приспособленность к длительным аэробным нагрузкам (бегу и ходьбе). Цель обзора — синтез имеющихся на сегодняшний день доказательств эволюционно обусловленной уникальной роли аэробных физических нагрузок (ФН) в поддержании здорового

функционирования организма человека и цепи патологических реакций, возникающих при гиподинамии.

Существует большое количество доказательств того, что аэробные нагрузки стали чрезвычайно важным элементом образа жизни первых людей примерно 1,8 млн лет назад. Работы антропологов показывают, что современный человек, морфологически хорошо приспособлен не только к продолжительной ходьбе, но и к бегу. Большие по объему ягодичные мышцы препятствуют опрокидыванию корпуса вперед во время бега и позволяют эффективно поднимать бедро. Сводчатая стопа служит для амортизации. Интересно, что из всех приматов только у человека есть так называемая вьющая связка, препятствующая раскачиванию головы во время бега. Кроме изменений скелета существенные изменения, направленные на обеспечение длительной ходьбы и бега, произошли в строении функционировании всех органов и систем. Главными направлениями эволюции для увеличения выносливости являлись:

- изменения термогенеза [11];
- изменение состава и функций мышечных волокон [12, 13];
- развитие способности к обеспечению энергетического баланса на протяжении многочасового бега и ходьбы [14, 15].

Адаптация механизмов терморегуляции к длительным аэробным нагрузкам

Потовые железы человека отличаются высокой секреторной активностью и имеют высокий уровень нейронального контроля. Уникальной способностью нашего вида является способность длительное время и даже в условиях высоких температур выдерживать бег и ходьбу без явлений теплового шока.

Морфофункциональные характеристики скелетной мускулатуры

Мышечные волокна млекопитающих состоят из волокон различных типов, различающихся по силе и скорости сокращения, а также устойчивости к утомлению. Такие свойства мышечных волокон обусловлены преобладанием в волокне той или иной изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ). В скелетной мышце млекопитающих существует четыре основных изоформы ТЦМ: “медленная” изоформа ТЦМ I(β) и три “быстрых” изоформы Па-, Пд/х-, и Пв-. Гликолитические (быстрые) волокна (Па-, Пд/х-, и Пв-) содержат миофибриллярные белки, которые способны производить быструю и мощную работу. Это происходит за счет высоких потоков кальция и менее эффективного использования аденозинтрифосфата (АТФ). Напротив, окислительные (медленные) волокна ТЦМ I имеют высокую плотность митохондрий и, в целом, более энергетически эффективный миофибриллярный аппарат, способный к длительной активности, а также большую площадь капиллярного ложа [13], что способствует

более эффективной диффузии кислорода (O_2). В исследовании O’Neil MC, et al. [12] было показано, что мышцы шимпанзе имеют сбалансированное распределение трех изоформ ТЦМ; в то же время у человека ~70% составляют так называемые “медленные” мышечные волокна. Скелетные мышцы шимпанзе лучше подходят для производства мощных и сильных движений короткой продолжительности. Напротив, высокая доля волокон ТМЦ I и более короткие мышечные волокна в скелетных мышцах человека адаптированы к часто повторяющимся, но не требующим больших энергетических затрат сокращениям, меньше зависят от внутримышечных запасов гликогена [13], что позволяет дольше работать в аэробном диапазоне [14]. Таким образом, эволюция не изменила базовую силу, скорость или способность клеток скелетных мышц производить энергию, которые могли бы вызвать “ослабление” человека по сравнению с другими приматами. Напротив, скелетная мускулатура человека характеризуется улучшенными по сравнению с приматами метаболическими характеристиками и выносливостью. Мышечная ткань человека по-разному реагирует на силовые упражнения и упражнения на выносливость. Тренировки с отягощениями стимулируют миофибриллярные белки, ответственные за мышечную гипертрофию, что приводит к увеличению максимальной силы [16]. Тренировки на выносливость вызывают увеличение содержания митохондрий и усиливают способность мышечных волокон утилизировать кислород [14], что приводит к более медленной скорости использования мышечного гликогена и глюкозы крови, большей зависимости от окисления жиров и меньшей выработке лактата во время субмаксимальных упражнений [17, 18].

Морфофункциональные характеристики сердца человека, определяющие способность к длительным аэробным нагрузкам

У ближайших родственников человека — шимпанзе и горилл — желудочки сердца сферической формы, имеют более толстые стенки и большее количество трабекул по сравнению с желудочками человека. Такая морфология позволяет хорошо сопротивляться скачкам артериального давления (АД) во время непродолжительной, но высокоинтенсивной нагрузки, характерной для обезьян [19]. Левый желудочек (ЛЖ) человека, несмотря на значительные внутривидовые различия имеет сравнительно тонкие стенки, удлиненную форму и гораздо меньшее количество трабекул. Эта адаптация благоприятна для выполнения длительной аэробной нагрузки умеренной интенсивности, для которой требуется постепенное увеличение сердечного выброса. Shave RE, et al. проверяли гипотезу о том, что различные виды нагрузок будут вызывать различные типы гипертрофии левого желудочка [15]. Чтобы проверить это, авторы сравнили структуру

ЛЖ, функцию ЛЖ и АД у африканских человекообразных обезьян и людей с разными уровнями и типами физической активности. В выборку вошли здоровые люди, ведущие преимущественно малоподвижный образ жизни ($n=40$), индейцы таурамара ($n=42$), индейский народ, известный своими невероятными способностями к бегу на дальние дистанции, 2 группы элитных спортсменов: марафонцы ($n=42$) и игроки в американский футбол ($n=40$), а также шимпанзе ($n=43$). Сердца людей всех трех групп демонстрировали улучшенную раннюю диастолическую функцию ЛЖ, по сравнению с приматами, в частности, более высокую скорость ранней диастолической релаксации ($p<0,001$). Еще одно ключевое функциональное отличие: среди всех групп людей по сравнению с шимпанзе было значительно большее скручивание (в среднем 272%) во время систолы и более быстрое раскручивание во время диастолы (в среднем 205%) ($p<0,001$ в обоих случаях). Затем исследовали структурные и функциональные реакции ЛЖ на 90-дневный активный тренировочный период в соответствии со спортивной специализацией. В результате у марафонцев происходила дилатация ЛЖ с минимальным утолщением стенки (эксцентрическое ремоделирование), в то время как у игроков в американский футбол, которые испытывают в основном силовые нагрузки, имело место утолщение стенки ЛЖ без изменения размера камер (концентрическое ремоделирование), также у них отмечалось повышение АД в состоянии покоя. Затем, чтобы проверить, не нарушается ли в результате того или другого вида адаптивного ремоделирования способность ЛЖ справляться с различными вариантами гемодинамического стресса, изучили воздействие объемной и силовой ФН на функциональный ответ миокарда. Миокард спортсменов, практикующих силовые нагрузки, практически не был способен наращивать ударный объем (УО) в ответ на перегрузку объемом: $\Delta\text{УО} = 6\%$, в то время как у марафонцев УО нарастал в 2,7 раза больше — $\Delta\text{УО} = 16 \pm 4\%$ ($p=0,12$). В то же время игроки в американский футбол лучше поддерживали УО в ответ на повышение АД в результате изометрического сокращения — $\Delta\text{УО} = 4 \pm 4\%$ ($p=0,14$).

Таким образом, результаты большинства проведенных к настоящему времени научных исследований подтверждают эволюционно обусловленную приспособленность человека к длительным аэробным нагрузкам и дают основания полагать, что существенное снижение или даже отказ от такого рода физической активности в современном обществе может являться ключевой причиной роста распространенности ХНИЗ. Дальнейшее изучение механизмов влияния ФН различного типа, интенсивности и продолжительности создает предпосылки для более глубокого понимания связи гиподинамии

с риском развития ХНИЗ, а также дает более четкое представление о лечебных и профилактических эффектах ФН.

Поддержание гомеостаза во время упражнений

Множество факторов, таких как скорость, сила, продолжительность и интенсивность мышечных сокращений, а также объем вовлеченной мышечной массы определяют комплекс физиологических реакций на упражнения. Если изометрические или статические сокращения высокой силы вызывают кратковременное сжатие кровеносных сосудов в мышцах во время длительных ритмических упражнений, таких как езда на велосипеде или бег, то мышцы сокращаются часто и не сильно, соответственно нарушение мышечного кровотока и сопутствующее повышение АД сведены к минимуму [20]. Мышечная масса, задействованная во время упражнений, также имеет решающее значение, поскольку она определяет как абсолютный поток O_2 , так и общую потребность в энергетическом субстрате. АТФ является энергетическим субстратом, обеспечивающим все внутриклеточные процессы, приводящие к сокращению мышц. Поступление и ресинтез АТФ стабильны в широком диапазоне интенсивности и продолжительности упражнений. При этом во время скоростных упражнений синтез АТФ может увеличиваться в 100 раз по сравнению с покоем [21, 22]. Однако собственно внутримышечный пул АТФ относительно невелик. Поэтому довольно рано должны активироваться метаболические пути, ответственные за ресинтез АТФ. В течение кратковременных (30–60 сек) упражнений максимальной силы и интенсивности это достигается, в основном, за счет фосфорилирования на уровне субстрата через расщепление креатинфосфата. В это время продукция глюкозы происходит почти полностью из внутримышечного гликогена [23, 24]. При длительных упражнениях мобилизуются немускульные энергетические резервы [25, 26]. Печень увеличивает выброс глюкозы в кровоток, вначале увеличивая активность расщепления собственного гликогена, а затем путем глюконеогенеза, адипоциты увеличивают гидролиз своих запасов триглицеридов и незэстерифицированные жирные кислоты попадают в кровоток. Относительный вклад углеводов и липидов в окислительный метаболизм определяется, в первую очередь, интенсивностью и продолжительностью упражнений [25], а также зависит от предшествующей диеты и вида тренировок. Количество энергетического субстрата на основе углеводов увеличивается с ростом интенсивности упражнений с одновременным снижением окисления липидов. Наоборот, при длительных упражнениях на фиксированном уровне умеренной интенсивности темпы окисления углеводов снижаются и возрастает роль липолиза. Регуляция мобилизации и использования энергетического субстра-



Рис. 1 Горметический ответ на стресс, вызванный ФН.

та включает сочетание локальных факторов, таких как саркоплазматический (Ca^{2+}), внутримышечные уровни продуктов распада АТФ, температура мышц и доступность внутримышечного энергетического субстрата, а также системные факторы, такие как уровни ключевых гормонов (адреналина, инсулина и глюкагона) и их метаболитов [27]. Эти факторы не только участвуют в обеспечении острой реакции на упражнения, но и активируют сигнальные пути адаптации к регулярным ФН.

Аэробные упражнения как основной фактор гормезиса

Термин “гормезис” используется в биологии для описания феномена, отражающего представление о том, что низкие уровни стресса стимулируют или активируют клеточные и молекулярные пути, которые улучшают способность клеток и организмов противостоять большему стрессу [28]. Самое простое определение гормезиса отражено в известном афоризме Фридриха Ницше “Все, что нас не убивает, делает нас сильнее” (“Сумерки идолов, или как философствуют молотом”). Гормезис, хорошо известным примером которого является закаливание, включает в себя фундаментальные концепции “кондиционирования” и “адаптации”. Концепция кондиционирования была впервые признана после наблюдений, согласно которым многократное кратковременное воздействие гипоксии заметно уменьшало повреждение сердца во время последующего инфаркта миокарда [29]. Концепция адаптации была первоначально признана после экспериментов, демонстрирующих, что постоянное воздействие мутагенов на *Escherichia coli* позволяет каждой бактерии более эффективно справляться с мутагенами и развивать устойчивость к мутагенезу [30]. Кондиционирование и адаптация тесно связаны и часто исполь-

зуются как синонимы. Хотя исследования гормезиса имеют долгую историю в биологии, первое описание гормезиса, вызванного ФН, появилось в 2005г [31]. Во время интенсивных и продолжительных ФН организм подвергается различным формам стресса, включая термический, метаболический, гипоксический, окислительный и механический стресс. Стрессорные факторы активируют биохимические мессенджеры, такие как активные формы кислорода и азота, Ca^{2+} , факторы роста, цитокины и эйкозаноиды. Они, в свою очередь, вызывают и поддерживают окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, играющего важнейшую роль в синтезе и модификации белков, буферизации кальция, синтезе стероидов, построении внутриклеточных мембран, экспрессии генов и регуляции апоптоза (рисунок 1).

Таким образом, различные стрессовые воздействия, вызванные ФН, способствуют митохондриальному биогенезу и положительным изменениям не только мышечной ткани, но и других систем, вовлеченных в процесс поддержания мышечной активности, а посредниками в реализации этих регулирующих эффектов являются миокины. Этот процесс необходим для постоянного процесса адаптации клеток и является важным принципом успешного функционирования всей биологической системы.

“Миокины — гормоны движения”

Поиски специфического, вырабатываемого сокращающимися мышцами фактора, посредством которого реализуются эффекты упражнений в жировой ткани и печени начались чуть >30 лет назад. Уже тогда стало понятно, что сигнальные пути от сокращающихся мышц к другим органам и системам не могут находиться исключительно под контролем нервной системы, т.к. в экспериментах

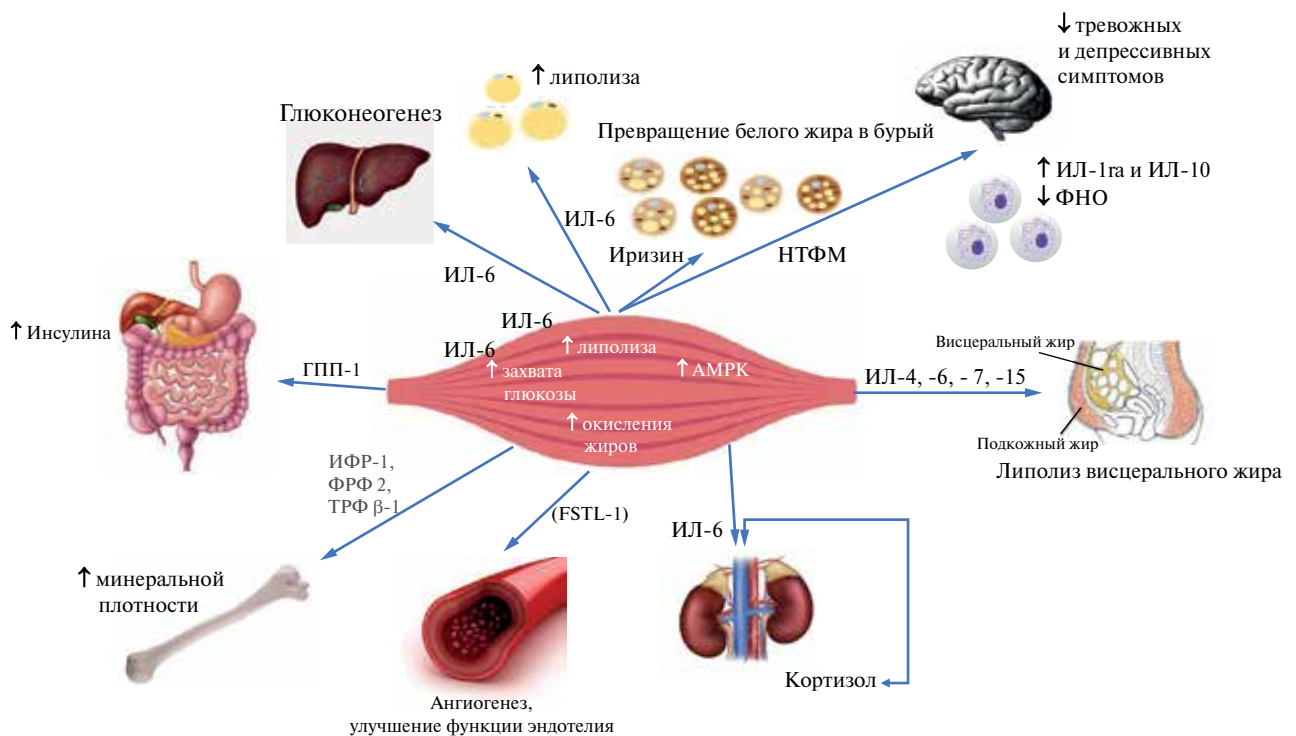


Рис. 2 Локальное и системное действие миокинов.

Примечание: AMPK — 5'АМФ-активируемая протеинкиназа, FSTL-1 — фоллистатин подобный белок 1, ТРФ β-1 — трансформирующий ростовой фактор β-1, ФРФ 2 — фактор роста фибробластов 2, ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-15 — интерлейкины 4, 6, 7, 10, 15, ФНО — фактор некроза опухоли, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

было показано, что электрическая стимуляция денервированных мышц вызвала те же физиологические изменения, какие продуцировали здоровые сокращающиеся мышцы. В 2000г Pedersen BK, Steensberg A, et al. предложили рассматривать интерлейкин-6 (ИЛ-6) в качестве “фактора сокращения” и впервые выдвинули гипотезу о том, что мышечная ткань является секреторным органом с эндокринной функцией [32].

Принимая во внимание множественные физиологические, метаболические, и иммунологические эффекты упражнений, многие исследователи предсказывали открытие и других факторов. В 2003г та же группа ученых под руководством Pedersen BK предложила термин “миокины” для группы “цитокинов и других пептидов, которые продуцируются мышечными волокнами и оказывают аутокринное, паракринное или эндокринное действие” [33]. В последние годы было показано, что мышечные клетки способны секретировать несколько сотен миокинов. К настоящему времени описано 650 миокинов, но только 5% из них хорошо исследованы [33]. Изучение роли миокинов обеспечивает концептуальную основу для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе перекрестного обмена между мышцами и печенью, а также мышцами и жировой тканью в процессе мышечной активности (ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15). Так, одни миокины отвечают за поддержание энергетической стабиль-

ности при высокоинтенсивных упражнениях, другие влияют на пролиферацию, дифференциацию и регенерацию мышц [34, 35]. Во время тренировки миокины передают сигнал в мышцу и опосредуют взаимодействие между мышцами и другими органами, включая мозг (ирисин и нейротрофический фактор мозга [36]), жировую ткань и кости (трансформирующий фактор роста β1 и фактор роста фибробластов-2), печень, кишечник, поджелудочную железу, сосудистое русло и кожу [37-39]. Обобщая известные на сегодняшний день функции миокинов, можно сказать, что эволюционно через систему миокинов были закреплены механизмы, реализуемые для обеспечения длительной работы мышц, необходимой для охоты и последующей адаптации:

- а) поддержание энергетического баланса мышц (метаболические функции);
- б) поддержание хорошего функционального состояния костного и связочного аппарата;
- в) поддержание положительного эмоционального настроя и подавления боли (рисунок 2).

Действие миокинов может быть проиллюстрировано на примере ИЛ-6 — первого из открытых миокинов и, возможно, одного из ключевых [33]. Большинству клиницистов ИЛ-6 известен как провоспалительный фактор. Хроническое воспаление лежит в основе развития атеросклероза, а острое повышение уровня этого цитокина при COVID-19 ассоциировано с развитием острого респиратор-

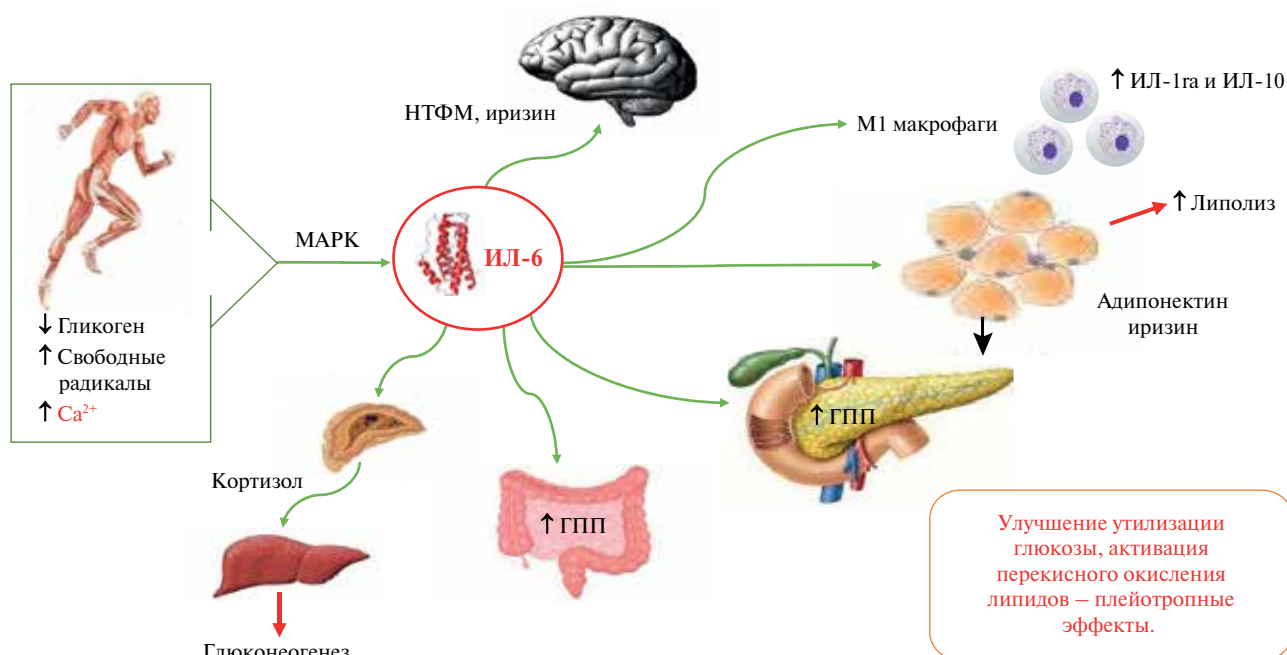


Рис. 3 Роль ИЛ-6 в адаптации к ФН.

Примечание: МАРК — mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа), ИЛ-1ra — антагонист рецептора ИЛ-1, НТФМ — нейротрофический фактор мозга.

ного дистресс-синдрома. Однако для понимания базовой роли ИЛ-6 необходимо обратиться к механизмам, способствующим увеличению его синтеза при активном мышечном сокращении. На высвобождение ИЛ-6 может влиять биодоступность глюкозы, что позволило сформулировать гипотезу, согласно которой основная роль ИЛ-6 состоит в поддержании стабильного уровня глюкозы в крови во время ФН. Показано, что низкий уровень внутримышечного гликогена перед тренировкой увеличивает синтез мРНК ИЛ-6 [38]. Вероятно, совокупность таких факторов, как окислительный стресс, низкая доступность глюкозы, низкое содержание гликогена и увеличенный поток Ca^{2+} , активируют факторы транскрипции ИЛ-6 путем стимуляции митоген-активированных протеинкиназ [40]. Продолжительность упражнений является самым важным фактором, определяющим концентрации ИЛ-6 после ФН. Поскольку упражнения с высокой интенсивностью обычно менее продолжительные, в экспериментах показано меньшее увеличение концентрации ИЛ-6 после более интенсивных упражнений. Например, 6 мин максимального упражнения на гребном эргометре могут увеличить концентрацию плазменного ИЛ-6 в два раза [41]. Упражнения продолжительностью <1 ч не приводят к увеличению концентрации ИЛ-6 более чем в 10 раз. 10-кратное увеличение плазменного ИЛ-6 развивается при упражнениях продолжительностью около 2 ч (95% доверительный интервал (ДИ): 1,6-2,9, $p < 0,0001$), а для 100-кратного увеличения плазменного ИЛ-6 необходимы физические упражнения продолжи-

тельностью 6,0 ч (95% ДИ: 4,5-8,1 ($p < 0,0001$)) [42]. Зависимость кратковременного увеличения уровня ИЛ-6 от длительности ФН в целом нечувствительна к виду упражнений. ИЛ-6 может действовать локально в сокращающейся скелетной мышце (паракринное действие), а также вызывать системные эффекты. В печени циркулирующий ИЛ-6 увеличивает выработку глюкозы, в жировой ткани увеличивает липолиз. Через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, циркулирующий ИЛ-6 может стимулировать высвобождение кортизола, что также дополнительно усиливает липолиз. В то время как продукция кортизола индуцируется даже умеренным повышением уровня ИЛ-6 в плазме, несколько более высокие плазменные концентрации ИЛ-6 необходимы для увеличения уровней глюкагона и гормона роста в плазме крови. Причем показано, что при непродолжительных упражнениях или упражнениях низкой интенсивности низкий уровень ИЛ-6 не влияет ни на глюкагон, ни на гормон роста [37]. Концентрация адреналина и норадреналина в плазме увеличивается, когда концентрация плазменного ИЛ-6 составляет ~300 пг/мл или выше [43]. В лимфоцитах, макрофагах и моноцитах циркулирующий ИЛ-6 стимулирует выработку ИЛ-1 и ИЛ-10.

Таким образом, ФН кратковременно увеличивает синтез и последующее высвобождение ИЛ-6 из сокращающихся мышц, вызывают каскад изменений практически во всех органах и тканях и способствуют развитию эффекта гормезиса. ИЛ-6 обладает катаболическими свойствами, на что указывает его способ-



Рис. 4 Комплекс патологических изменений, вызванных гиподинамией (Болезнеома гиподинамии).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПП — глюкагоноподобный пептид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-1α — антагонист рецептора ИЛ-1, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, МС — метаболический синдром, НА — норадреналин, ИЛ-6, -10 — интерлейкины 6, 10.

Термин “Болезнеома гиподинамии” впервые был предложен Pedersen BK в работе The diseasome of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk. J Physiol. 2009;587(Pt 23):5559–68. doi:10.1113/jphysiol.2009.179515.

ность увеличивать расход энергии, вызывать усиление липолиза, увеличение окисления жиров и выработки эндогенной глюкозы (частично за счет снижения передачи сигналов инсулина в жировой ткани и печени) и повышение уровня кортизола. Кроме того, кратковременное повышение уровня ИЛ-6 во время мышечного сокращения вызывает противовоспалительную реакцию, выражающуюся в увеличении уровней ИЛ-1, ИЛ-10, и кортизола без сопутствующего увеличения провоспалительных цитокинов (рисунок 3).

Комплекс патологических изменений, вызванных гиподинамией (Болезнеома гиподинамии)

Гиподинамия, наряду с другим факторами риска, показанными на рисунке 4, вызывает нарушения адаптационных процессов на клеточном и тканевом уровнях. Низкий уровень кратковременных стрессорных воздействий, вызванных ФН, индуцирует нарушение механизмов гормезиса и ослабление механизмов защиты клеток от свободных радикалов, постоянное фоновое повышение провоспалительных цитокинов, изменение толерантности к ИЛ-6, дисфункцию митохондрий и другие нарушения. Выключение паракринной, экзокринной и эндокринной функций мышц не может быть восполнено никакими другими способами и вызывает нарушение жизненно важных адаптивных процессов (рисунок 4). Нарушение эндокринной функции скелетной му-

скулатуры — важнейший компонент развития возраст-ассоциированных заболеваний: ССЗ, СД, болезни Альцгеймера, рака прямой кишки, деменции, по сути, являющихся стигматами преждевременного старения, с которыми возраст-ассоциированные заболевания имеют общую патофизиологическую модель развития. Эта парадигма обеспечивает концептуальную основу, объясняющую многочисленные последствия физически неактивного образа жизни. Если эндокринная и паракринная функции мышц не стимулируются сокращениями, возникают нарушения комплекса сложных взаимодействий циркадной системы, поддержания способности клеток к защите от свободных радикалов и метаболизма. Недостаточность “острого” повышения “факторов стресса”, к которым можно отнести норадреналин, ИЛ-6, и, до некоторой степени, глюкагон, в итоге приводит к повышению их фонового уровня за счет выработки в эктопически расположенной жировой ткани, а в дальнейшем к нарушению чувствительности к ним. Так, показано, что липолитическая чувствительность к норадреналину (но не максимальная скорость липолиза) была снижена в 10 раз у женщин с ожирением ($p < 0,01$). Устойчивость к норадреналину может быть объяснена 10-кратным снижением чувствительности липолитических $\beta 2$ -адренорецепторов ($p < 0,01$). Также на-

блюдалось 70% снижение поверхностной плотности $\beta 2$ -адренорецепторов по сравнению с контрольными субъектами ($p < 0,01$). Липолитическая чувствительность к норадреналину обратно коррелировала с индексом массы тела (скорректированный $r^2 = 0,76$ вместе с объемом жировых клеток в пошаговом регрессионном анализе) [44].

Таким образом, одним из важных патогенетических последствий гипомииокинии является появление жировых отложений в “неправильных местах”: висцеральный жир, печень, жир между мышечными волокнами. Причем это происходит независимо от индекса массы тела. Жировая ткань в “неправильных местах” воспринимается как чужеродная и подвергается ряду изменений, становясь источником хронического воспаления. Кроме того, было обнаружено, что уровень физической подготовки обратно пропорционален как выраженности абдоминального ожирения, так и низкому уровню воспаления независимо от индекса массы тела [45, 46].

Биология человека в значительной мере сформировалась во время нашего становления как охотников, способных выполнять длительные ФН. Последние несколько сотен лет постепенно изменили роль и уровни ФН в жизни человека, однако с точки зрения эволюции это ничтожно малый период. Низкая подвижность, характерная для современного существования, вступает в конфликт с генетически обусловленной функциональной характеристикой человека и может нести угрозу биологической приспособленности вида.

Остается значительное количество нерешенных или не полностью решенных вопросов, ответы на которые позволят поставить более четкие стратегические и тактические цели по увеличению физической активности, а также обеспечить их выполнение как на популяционном, так и на персональном уровне. Вот несколько из них, которые представляются наиболее важными:

- Определение глобальных половозрастных целевых диапазонов VO_2 макс, как общепринятого фактора для оценки КРВ [47]. Важным шагом в этом направлении явилось исследование Peterman JE, et al. [48], которые ретроспективно проанализировали данные регистра FRIEND (Fitness Registry and Importance of Exercise National Database) (11678 здоровых субъектов в возрасте 20-79 лет) и определили референсные уровни максимального потребления кислорода в различных возрастных группах. В регистре не было данных об уровне физической активности, авторы утверждают, что подавляющее большинство участников вели преимущественно малоподвижный образ жизни. Таким образом, данные регистра, видимо, отражают уровни КРВ у здоровых людей, ведущих преимущественно малоподвижный образ жизни. Поскольку показатель VO_2 макс, по мнению большинства исследователей, на ~50% за-

висит от генетических факторов и на 50% от уровня тренированности, на основании данного регистра невозможно сделать выводы о целевых уровнях VO_2 макс в этих возрастных группах; для этого требуются дополнительные исследования на популяции здоровых людей, не спортсменов, но имеющих рекомендованный ВОЗ уровень ФН (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>).

- Валидация и более широкое использование методов непрямого определения VO_2 макс. К сожалению, метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования, хотя и является золотым стандартом в функциональном тестировании, обладает рядом характеристик (длительность исследования, высокая стоимость аппарата, сложность выполнения), которые делают его неподходящим для широкого применения в первичном звене здравоохранения.

- Создание алгоритмов для персонализированного определения типа (типов) и интенсивности ФН для достижения/поддержания VO_2 макс в диапазоне целевых значений, исходя из сопутствующих факторов риска/заболеваний. В частности, в последнем экспертном мнении Европейской ассоциации профилактической кардиологии у пациентов с ССЗ рекомендуется определять интенсивность нагрузки с помощью кардиопульмонального нагрузочного тестирования, исходя из оценки первого и второго вентиляционных порогов (VT1 и VT2), а не по VO_2 макс. Важно учитывать, что сидячий образ жизни негативно влияет не только на КРВ, но и на скелетно-мышечную систему. Накопившиеся с возрастом нарушения биомеханики движений без специальной коррекции могут выявлять и усугублять субклинические ортопедические нарушения при увеличении ФН.

- Увеличение мотивации к ведению активного образа жизни и повышение приверженности к упражнениям. Нельзя не упомянуть, что “лень”, как желание пассивности, также имеет эволюционные корни. Человек, как вид, на протяжении большинства времени своего существования, двигался не для удовольствия, а в силу необходимости. В то же время предки человека практически все время существовали на грани энергетического дефицита, в связи с чем способность к накоплению энергетических запасов в виде жира и низкое расходование энергии каждый раз, когда это было возможно, были необходимы для выживания. Однако в настоящее время баланс активность/пассивность заметно сдвинут в сторону гиподинамии.

Заключение

Научное обоснование способов повышения КРВ требует дальнейших исследований. Однако уже сейчас достаточно данных, подтверждающих, что возвращение к адекватному уровню ФН — это продуктивный и экономичный способ отсрочить развитие большинства возраст-ассоциированных заболеваний,

увеличить количество лет здоровой жизни и снизить нагрузку на систему здравоохранения [49]. Проблему повышения физической активности в популяции невозможно решить только силами медицинского сообщества, однако именно врачам принадлежит прерогатива “лидеров мнений” в этой чрезвычайно сложной работе.

Литература/References

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
2. Rastad H, Karim H, Ejtahed H-S, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:57. doi:10.1186/s13098-020-00565-9.
3. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(2):272-8. doi:10.1093/annonc/mdl250.
4. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99. doi:10.1161/CIR.0000000000000461.
5. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, et al. Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness as Major Markers of Cardiovascular Risk: Their Independent and Interwoven Importance to Health Status. *Progr Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):306-14. doi:10.1016/j.pcad.2014.09.011.
6. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and physical activity as risk predictors of future atherosclerotic cardiovascular diseases. *Curr Atherosclerosis Rep*. 2002;4(6):468-76. doi:10.1007/s11883-002-0052-0.
7. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise Capacity and the Risk of Death in Women: The St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9. doi:10.1161/01.CIR.0000091080.57509.E9.
8. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277. doi:10.1001/jama.290.17.2277.
9. Liebenberg L. Persistence Hunting by Modern Hunter-Gatherers. *Curr Anthropol*. 2006;47(6):1017-26. doi:10.1086/508695.
10. Liebenberg L. The relevance of persistence hunting to human evolution. *J Hum Evol*. 2008;55(6):1156-9. doi:10.1016/j.jhevol.2008.07.004.
11. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature*. 2019;6(3):211-59. doi:10.1080/23328940.2019.1632145.
12. O'Neill MC, Umberger BR, Holowka NB, et al. Chimpanzee super strength and human skeletal muscle evolution. *PNAS*. 2017;114(28):7343-8. doi:10.1073/pnas.1619071114.
13. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. *Physiol Rev*. 2011;91(4):1447-531. doi:10.1152/physrev.00031.2010.
14. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(3):218-22. doi:10.1046/j.1440-1681.2002.03623.x.
15. Shave RE, Lieberman DE, Drane AL, et al. Selection of endurance capabilities and the trade-off between pressure and volume in the evolution of the human heart. *PNAS*. 2019;116(40):19905-10. doi:10.1073/pnas.1906902116.
16. Fry AC. The Role of Resistance Exercise Intensity on Muscle Fibre Adaptations. *Sports Med*. 2004;34(10):663-79. doi:10.2165/00007256-200434100-00004.
17. Cochran AJR, Percival ME, Tricarico S, et al. Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations: Muscle adaptations to high-intensity exercise training. *Exp Physiol*. 2014;99(5):782-91. doi:10.1113/expphysiol.2013.077453.
18. Voltarelli VA, Coronado M, Fernandes LG, et al. β 2-Adrenergic Signaling Modulates Mitochondrial Function and Morphology in Skeletal Muscle in Response to Aerobic Exercise. *Cells*. 2021;10(1):146. doi:10.3390/cells10010146.
19. Eichberg JW, Shade RE. “Normal” blood pressure in chimpanzees. *J Med Primatol*. 1987;16(5):317-21.
20. Clausen JP, Lassen NA. Muscle blood flow during exercise in normal man studied by the 133Xenon clearance method. *Cardiovasc Res*. 1971;5(2):245-54. doi:10.1093/cvr/5.2.245.
21. Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Applied Physiol*. 1993;75(2):712-9. doi:10.1152/jappl.1993.75.2.712.
22. Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, et al. Effect of induced metabolic acidosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277(4):E647-58. doi:10.1152/ajpendo.1999.277.4.E647.
23. Shulman RG. Glycogen Turnover Forms Lactate during Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(4):157-62. doi:10.1097/00003677-200510000-00002.
24. Shulman RG, Rothman DL. The “glycogen shunt” in exercising muscle: A role for glycogen in muscle energetics and fatigue. *PNAS*. 2001;98(2):457-61. doi:10.1073/pnas.98.2.457.
25. Romijn JA, Klein S, Coyle EF, et al. Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol*. 1993;75(1):108-13. doi:10.1152/jappl.1993.75.1.108.
26. Koopman R, Wagenmakers AJM, Manders RJF, et al. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases postexercise muscle protein synthesis *in vivo* in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(4):E645-53. doi:10.1152/ajpendo.00413.2004.
27. Yeo WK, Lessard SJ, Chen Z-P, et al. Fat adaptation followed by carbohydrate restoration increases AMPK activity in skeletal muscle from trained humans. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1519-26. doi:10.1152/japplphysiol.90540.2008.
28. Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, et al. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose-response framework. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;222(1):122-8. doi:10.1016/j.taap.2007.02.015.
29. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36. doi:10.1161/01.CIR.74.5.1124.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору, член-корр. РАН Арутюнову Григорию Павловичу за ценные комментарии и поддержку в ходе работы над статьей.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

30. Samson L, Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli*. *Nature*. 1977;267(5608):281-3. doi:10.1038/267281a0.
31. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*. 2005;6(1):71-5. doi:10.1007/s10522-004-7386-7.
32. Steensberg A, Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529(1):237-42. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x.
33. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9. doi:10.1023/a:1026070911202.
34. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *BBRC*. 2014;450(2):1089-94. doi:10.1016/j.bbrc.2014.06.123.
35. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, et al. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metab*. 2008;7(1):33-44. doi:10.1016/j.cmet.2007.11.011.
36. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, et al. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Mol Brain Res*. 1998;61(1-2):147-53. doi:10.1016/S0169-328X(98)00222-8.
37. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 Is a Novel Factor Mediating Glucose Homeostasis During Skeletal Muscle Contraction. *Diabetes*. 2004;53(7):1643-8. doi:10.2337/diabetes.53.7.1643.
38. Chan MHS, Carey AL, Watt MJ, et al. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(2):R322-7. doi:10.1152/ajpregu.00030.2004.
39. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594-609. doi:10.1210/edrv/bnaa016.
40. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(1):1-20. doi:10.1042/bj20030407.
41. Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, et al. Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;271(1):R222-7. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.1.R222.
42. Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after a marathon race. *J Appl Physiol*. 2001;91(1):109-14. doi:10.1152/jappl.2001.91.1.109.
43. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3005-10. doi:10.1210/jc.2002-021687.
44. Reynisdottir S, Wahrenberg H, Carlström K, et al. Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta2-adrenoceptors. *Diabetologia*. 1994;37(4):428-35. doi:10.1007/BF00408482.
45. Brovin DL, Belyaeva OD, Pchelina SN, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness, Levels of Total and High-Molecular Weight Adiponectin in Women With Abdominal Obesity. *Kardiologiya*. 2018;58(6):29-36. (In Russ.) Бровин Д. Л., Беляева О. Д., Пчелина С. Н. и др. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением. *Кардиология*. 2018;58(6):29-36. doi:10.18087/cardio.2018.6.10122.
46. Wedell-Neergaard A-S, Eriksen L, Grønbaek M, et al. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190645. doi:10.1371/journal.pone.0190645.
47. Loginov SI, Kintyukhin AS, Logvinova SG, et al. Age and gender patterns of human cardiorespiratory fitness in the conditions of the urbanized Siberian north. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(S):12-24. (In Russ.) Логинов С. И., Кинтюхин А. С., Логвинова С. Г. и др. Возрастные и гендерные особенности кардиореспираторной выносливости человека в условиях урбанизированного Сибирского Севера. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(S):12-24. doi:10.14529/hsm17s02.
48. Peterman JE, Arena R, Myers J, et al. Development of Global Reference Standards for Directly Measured Cardiorespiratory Fitness: A Report From the Fitness Registry and Importance of Exercise National Database (FRIEND). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):255-64. doi:10.1016/j.mayocp.2019.06.013.
49. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, et al. Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality. *JACC*. 2018;72(9):987-95. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.045.

COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики

Кобелев Е.¹, Берген Т. А.¹, Таркова А. Р.¹, Васильцева О. Я.¹, Каменская О. В.¹,
Усов В. Ю.², Чернявский А. М.¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск; ²НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Томск, Россия

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) является малоизученным и достаточно опасным заболеванием. COVID-19-ассоциированное поражение легочных сосудов представляет собой сложную совокупность взаимосвязанных патофизиологических процессов, связанных с дисфункцией эндотелия сосудистой стенки и сопровождающихся тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, а также тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с исходом в хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ). По данным компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов, частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19 составляет от 23 до 30%. Целью работы являлось акцентировать внимание врачей на риск развития легочной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-инфекцию.

Несмотря на способность вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) поражать различные органы и системы, основными и наиболее серьезными осложнениями являются инфильтративные изменения легких, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и ТЭЛА, которая в ряде случаев становится пусковым механизмом развития ХТЭЛГ. В обзоре литературы представлены данные об основных патоморфологических изменениях, развивающихся в органах-мишенях при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и играющих важную роль в повышении риска развития ХТЭЛГ. В работе описаны основные методы инструментальной диагностики ХТЭЛГ и алгоритм их использования у лиц, перенесших COVID-19.

Подводя итоги проведенного анализа, можно сделать вывод, что при отсутствии явных клинико-диагностических симптомов легочной гипертензии/ХТЭЛГ не исключается наличие изменений в кардиопульмональной системе. Поэтому представляется целесообразным активно наблюдать пациентов, перенесших COVID-19. Тщательно, целенаправленно собранный анамнез, оценка функции внешнего дыхания и эхокардиография с применением нагрузочных тестов при неоднозначной клинической ситуации будут играть ведущую роль, поскольку именно они позволяют выявить сердечно-легочную патологию и обеспечить врача базовой информацией для дальнейшего планирования лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова: легочная эмболия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, COVID-19, тесты с физической нагрузкой, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2021

Рецензия получена 13/04-2021

Принята к публикации 21/05-2021



Для цитирования: Кобелев Е., Берген Т. А., Таркова А. Р., Васильцева О. Я., Каменская О. В., Усов В. Ю., Чернявский А. М. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2844. doi:10.15829/1728-8800-2021-2844

COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations

Kobelev E.¹, Bergen T. A.¹, Tarkova A. R.¹, Vasil'tseva O. Ya.¹, Kamenskaya O. V.¹, Usov V. Yu.², Chernyavsky A. M.¹

¹Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a poorly understood and dangerous medical problem. COVID-19-related pulmonary vessels involvement is a complex set of interrelated pathophysiological processes associated with vascular endothelial dysfunction and

accompanied by thrombosis of various localization, vasomotor disorders, severe respiratory failure, as well as pulmonary embolism (PE) resulting in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). According to computed tomographic pulmonary angio-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kobelev_e@meshalkin.ru

Тел.: +7 (962) 842-38-02

[Кобелев Е. — м.н.с. научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-5901-2271, Берген Т. А. — к.м.н., в.н.с., зав. научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1530-1327, Таркова А. Р. — к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Васильцева О. Я. — д.м.н., в.н.с. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0002-2932-3159, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии центра анестезиологии и реаниматологии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов, ORCID: 0000-0002-0828-7718, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678].

graphy, the incidence of PE in patients with COVID-19 ranges from 23 to 30%. The aim of this work was to focus the doctors' attention on the risk of pulmonary hypertension in patients after COVID-19.

Despite the ability of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to infect various organs and systems, the main and most serious complications are pulmonary infiltration, acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure and PE, which in some cases becomes the triggering mechanism for CTEPH development. The literature review presents data on main pathological abnormalities developing in target organs during COVID-19 and playing an important role in increasing the CTEPH risk. The paper describes the main methods of instrumental investigations of CTEPH and an algorithm for its use in COVID-19 survivors.

The revealed data demonstrated that the absence of obvious signs of pulmonary hypertension/CTEPH, the cardiopulmonary system abnormalities cannot be ruled out. Therefore, it seems appropriate to actively follow up COVID-19 survivors. A thoroughly, purposefully collected anamnesis, pulmonary function tests and stress echocardiography in an ambiguous clinical situation will play a leading role as they identify cardiopulmonary disorders and provide the doctor with basic information for further planning of patient management.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, COVID-19, exercise tests, cardiovascular disease.

Relationships and Activities: none.

Kobelev E.* ORCID: 0000-0002-5901-2271, Bergen T.A. ORCID: 0000-0003-1530-1327, Tarkova A.R. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Vasil'tseva O.Ya. ORCID: 0000-0002-2932-3159, Kamenskaya O.V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Usov V.Yu. ORCID: 0000-0002-0828-7718, Chernyavsky A.M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author: kobelev_e@meshalkin.ru

Received: 18/03-2021

Revision Received: 13/04-2021

Accepted: 21/05-2021

For citation: Kobelev E., Bergen T.A., Tarkova A.R., Vasil'tseva O.Ya., Kamenskaya O.V., Usov V.Yu., Chernyavsky A.M. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2844. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2844

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа, ВПСЛ — вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, ДЭКТ — двухэнергетическая компьютерная томография, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томографическая ангиография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛЭ — легочная эмболия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Несмотря на последние достижения в лечении и профилактике, новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), по-прежнему, остается достаточно опасным заболеванием не только для пожилых людей, но и для пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, иммунодефицитными состояниями и т.д. Способность коронавируса 2-го типа SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) повреждать эндотелий сосудов с развитием острого респираторного синдрома, вызывать нарушения в системе гемостаза, провоцировать тромбообразование приводит к таким осложнениям, как тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), создающие условия для развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

Цель работы — акцентировать внимание врачей на риск развития легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов, перенесших COVID-инфекцию.

Методологические подходы

Для выполнения поставленной цели были проанализированы как зарубежные (на английском языке), так и отечественные публикации. Изучены публикации по COVID-19 за 2020-2021 гг. Работы по ХТЭЛГ, лучевым и инструментальным методам диагностики анализировались преимущественно за последние пять лет. Поиск зарубежных работ проводили в электронной базе данных PubMed по ключевым словам: “Chronic thromboembolic pul-

monary hypertension”, “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Cardiovascular disease”, “Chronic thromboembolic disease”, “Computed tomography scanner”, “Ventilation–perfusion scintigraphy”, “Magnetic resonance imaging”. В настоящее время работ, в которых анализируются осложнения после перенесенной инфекции COVID-19, немного. В электронной базе данных PubMed было найдено ~50 англоязычных работ, в которых анализу были подвергнуты сердечно-сосудистые осложнения перенесенной болезни. Поиск отечественных публикаций осуществляли в электронной базе данных e.LIBRARY.RU по ключевым словам “легочная гипертензия”, “коронавирусная инфекция” и “сердечно-сосудистые заболевания”. По ключевым словам на русском языке в электронной базе найдено 94 работы.

Результаты

Поражение легких и сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Изменения в легких

На начальном этапе заражения вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, на поверхности которых имеются рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). В процессе проникновения вируса в клетку принимает участие клеточная трансмембранная сериновая протеаза II типа (ТСП2), необходимая для активации S-протеина, который непосредственно связывает SARS-CoV-2 с АПФ2. АПФ2 и ТСП2 экспресси-

рованы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга, а также эндотелия и макрофагов. Основной достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются пневмоциты II типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения.

Повреждение этих пневмоцитов приводит к чрезмерной неконтролируемой активности АПФ2, повышает выработку ангиотензина II, который, в свою очередь, активирует АТ1-рецептор (вазоконстрикторный рецептор первого типа к ангиотензину II), что, согласно ряду работ, является причиной развития цитокинового шторма при тяжелом течении заболевания [1-4]. Снижение выработки альвеолярного сурфактанта поврежденными пневмоцитами II типа приводит к снижению эластичности как легочной ткани, так и легочной артерии (ЛА) [4, 5]. Это в свою очередь приводит к нарушению газообмена и отложениям фибрина в легких [5].

В процессе болезни у 20-40% пациентов с тяжелыми симптомами развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — серьезное осложнение тяжелой формы COVID-19, которое наблюдается и обычно развивается в течение 6-8 сут. после появления одышки. До 12% пациентов с ОРДС нуждаются в продленной ингаляции кислорода или искусственной вентиляции легких [6]. Как правило, это люди >65 лет, а также лица с высоким риском осложнений.

Активация системы комплемента, адаптивного и врожденного иммунитета приводит к повреждению и гибели эндотелиальных клеток с последующим обнажением базальной мембраны сосуда, активирует каскад свертывания крови. Эти изменения по своей сути являются вторичным васкулитом, характеризующимся микроангиопатией, — преимущественно легких, реже — других органов, а также активацией адгезивных процессов лейкоцитов, как между собой, так и в отношении активированного эндотелия легочного сосудистого русла, причем в ряде наблюдений развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит [7].

В лабораторном анализе крови пациентов с COVID-19 часто выявляется тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, высокий уровень D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда [8, 9].

При поражении микроциркуляторного русла легких отмечается выраженное полнокровие капилляров межалвеолярных перегородок, а также ветвей ЛА и вен, со сладжами эритроцитов и повышенной эндотелиальной адгезией нейтрофилов и лейкоцитов в целом, свежие фибриновые и организуемые тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиоларные и интраальвеолярные кровоиз-

лияния, вплоть до формирования геморрагических инфарктов. Все эти изменения могут приводить не только к тромбозу мелких дистальных артерий легких, но и к ТЭЛА. В последних опубликованных исследованиях утверждается, что частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19, которым была проведена компьютерная томографическая ангиография (КТА) легочных сосудов, составляла от 23 до 30% [10-12]. Легочная эмболия (ЛЭ) встречается чаще в сегментарных и долевых ветвях, реже в ветвях большего диаметра [12]. Эти патологические процессы являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции с частотой до 30-35%, преимущественно у больных при длительной искусственной вентиляции легких.

Изменения в миокарде

Воспалительные изменения в миокарде при COVID-19 приводят к развитию аритмий, нарушению сократительной способности сердца, эксудативным перикардитам. Возникающая на фоне вентиляционных нарушений гипоксия приводит к повреждению миокарда и питающих его сосудов [13]. В исследовании Abbasi SH, et al. показано, что атеросклеротические бляшки в артериях сердца на фоне лихорадки могут стать нестабильными с повышенным риском внутрибляшечных геморрагий, что, в свою очередь, приводит к эмболии сосудов сердца [14].

В процессе заболевания у достаточно большого количества пациентов на фоне сочетания легочного артериального васкулита и нарушений гемостаза в системе ЛА формируются тромботические массы с дальнейшей стойкой механической обструкцией просвета сосудов [15]. Повышается давление в ЛА, что сопровождается ремоделированием микроциркуляторного русла легких и прогрессированием ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. На фоне длительной перегрузки правых отделов сердца развивается хроническая сердечная недостаточность.

Несмотря на способность вируса SARS-CoV-2 поражать различные органы и системы, основными и наиболее серьезными осложнениями являются инфильтративные изменения легких, ОРДС, острая дыхательная недостаточность, ЛЭ, которая в ряде случаев является пусковым механизмом развития ХТЭЛГ [16]. С учетом доказанного факта вовлеченности в тромбоэмболические процессы легочных сосудов частота ХТЭЛГ в популяции, вероятно, возрастет. В связи с этим важно у лиц, перенесших COVID-пневмонию, в процессе её разрешения следить за динамикой одышки. При сохранении или усугублении одышки на фоне положительных изменений по данным компьютерной томографии (КТ), следует проводить поиск её причин, одной из которых является ЛГ.

Диагностика ХТЭЛГ

ХТЭЛГ — прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция ветвей ЛА, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления >3 ед. Вуда и давления в ЛА (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст.) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [17, 18].

Стратегия диагностики ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Поскольку ХТЭЛГ при своевременном оперативном лечении является потенциально излечимой патологией, важно её своевременно диагностировать. Идеальным сроком установления диагноза является экспозиция ~ 3 мес. после острого эпизода тромбоэмболии на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Однако, как правило, диагноз ХТЭЛГ устанавливается не ранее, чем через 1,5–1,7 года от дебюта симптомов, что связано с неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях.

Согласно рекомендациям Европейских обществ кардиологов и пульмонологов (ESC/ERS) можно выделить четыре этапа дифференциально-диагностического процесса.

На первом (догоспитальном) этапе необходимо выявить симптомы, которые косвенно будут указывать на наличие ХТЭЛГ, прежде всего, у лиц с перенесенным эпизодом ТЭЛА. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на одышку, возникающую в покое или при физической нагрузке, повышенную утомляемость, чувство сердцебиения, пресинкопальные состояния, боли в грудной клетке, кашель, отеки нижних конечностей. При физикальном обследовании могут определяться признаки перегрузки правых отделов сердца (набухание шейных вен, акцент II тона над ЛА, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема-Стилла, гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей). Также на этом этапе диагностики рекомендуется проведение общего анализа крови, коагулограммы, определение уровня D-димера.

На втором этапе необходимо подтверждать наличие у пациентов признаков, указывающих на ХТЭЛГ. В этот период важно использовать инструментальные методы диагностики, такие как электрокардиография, рентгенография грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Электрокардиограмма (ЭКГ)

На ЭКГ выявляются отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка (ПЖ), перегрузки и дилатации правого предсердия. Чувствительность элек-

трокардиографии при ЛГ составляет лишь 55%, а специфичность — 70%, поэтому ЭКГ не может рассматриваться как скрининговый метод диагностики ЛГ [19].

Рентгенограмма органов грудной клетки

Обзорная рентгенография органов грудной клетки позволяет предположить причину ЛГ: интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, венозный застой при патологии левых отделов сердца [20].

Трансторакальная ЭхоКГ

Трансторакальная ЭхоКГ играет важную роль как скрининговый метод диагностики ЛГ, а также позволяет исключить клапанную патологию, заболевания миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ [18]. При выполнении ЭхоКГ важно исследовать состояние правых отделов сердца, в т.ч. соотношение конечно-диастолических размеров ПЖ к левому желудочку (ЛЖ) (величина этого показателя, превышающая единицу, свидетельствует в пользу ЛГ), движение межпредсердной перегородки, фракционное измерение площади ПЖ, площадь правого предсердия, амплитуду систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), толщину стенки ПЖ, индекс эксцентричности ЛЖ, наличие и объем трикуспидальной регургитации, размер и коллабирование нижней полой вены, и расчетное систолическое и среднее давление в ЛА [21]. Чувствительность трансторакальной ЭхоКГ составляет 87%, а специфичность — 79%, поэтому этот метод одним из первых должен применяться для диагностики ЛГ [21, 22].

Функциональные нагрузочные пробы

Пациентам с подозрением на ХТЭЛГ необходимо провести функциональные нагрузочные пробы. Одним из наиболее простых проб является тест 6-минутной ходьбы, который позволяет оценить комплексную мультисистемную реакцию на физическую нагрузку у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями. Доказано, что тест коррелирует с параметрами, отражающими тяжесть заболевания у пациентов с ХТЭЛГ, и тесно связан с изменениями гемодинамических параметров после лечения и хирургических вмешательств [23].

У пациентов с подозрением на ХТЭЛГ рекомендовано проведение кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), поскольку инструментальные методы визуализации, проводимые в покое, не могут обеспечить высокие уровни специфичности и достоверности результатов.

КПНТ

КПНТ подразумевает выполнение нагрузочного теста с использованием беговой дорожки или велоэргометра с измерением параметров легочной вентиляции и газообмена. КПНТ позволяет объек-

тивно оценить толерантность к физической нагрузке, определить механизм ограничения физической работоспособности, оценить работу и резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основные диагностически значимые параметры КПНТ — пиковое потребление кислорода (VO_2 peak) и соотношение минутной вентиляции к содержанию углекислого газа в выдыхаемом воздухе (VE/VCO_2 slope) обладают высокой прогностической ценностью при различных нозологиях [24]. Патологические нарушения, происходящие при ХТЭЛГ, приводят к характерным отклонениям, наблюдаемым во время динамических упражнений, в виде снижения аэробной мощности, VO_2 peak, повышению уровня VE/VCO_2 slope. Нагрузочные пробы не имеют специфичности в диагностике ХТЭЛГ, но должны применяться для выявления и оценки выраженности функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, оценки эффективности проводимой терапии, а также прогноза заболевания [24, 25].

Исследование функции внешнего дыхания при ХТЭЛГ позволяет оценить состояние легочной вентиляции и газообмена, выявить сопутствующую бронхолегочную патологию. Наиболее целесообразно проведение комплексной оценки методами спирографии, бодиплетизмографии с определением диффузионной способности легких. Уменьшение перфузионной поверхности в результате эмболического поражения, изменение свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, как результат сердечной недостаточности и легочного фиброза при ХТЭЛГ, приводит к снижению диффузионной способности легких [26].

Отсутствие явных клинико-диагностических симптомов ЛГ/ХТЭЛГ не исключает наличия изменений в кардиопульмональной системе. Поэтому представляется целесообразным активно наблюдать пациентов, перенесших COVID-19, и использовать функциональные методы диагностики в течение первых 1–1,5 лет после заболевания вне зависимости от тяжести болезни.

На третьем этапе дифференциально-диагностического процесса следует проводить вентиляционно-перфузионную скintiграфию легких (ВПСЛ).

ВПСЛ

Метод применяется уже не как скрининговый, а исключительно для уточнения диагноза ХТЭЛГ. Он рекомендуется тем пациентам, у которых в анамнезе имели место ТЭЛА или тромбоз глубоких вен. Чувствительность данного метода составляет 90–100%, а специфичность — 94–100% [27].

Помимо высокой чувствительности ВПСЛ позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм ЛГ [28, 29]. По сравнению с КТА легочных сосудов, ВПСЛ имеет меньшую лучевую нагрузку, исключает осложнения, связанные с внутривенным введе-

нием контрастного вещества, и является более экономичным методом диагностики [30].

При выявлении одного сегментарного или двух субсегментарных дефектов перфузии, устанавливается средняя или высокая вероятность ХТЭЛГ, после чего таких пациентов уже рекомендуется направлять в специализированные лечебно-диагностические центры по лечению ЛГ/ХТЭЛГ.

Однако, несмотря на ряд преимуществ, ВПСЛ не всегда может диагностировать ХТЭЛГ со 100% чувствительностью. Это связано с ложноотрицательными результатами, наблюдаемыми у пациентов из-за реканализации хронических тромбов: образование каналов либо через эти тромбы, либо вокруг них позволяет введенному агенту достигать периферических отделов легкого, тем самым имитируя нормальную картину [31]. Напротив, ложноположительные результаты можно увидеть при саркоме ЛА [32], фиброзирующем медиастините [33] или других патологиях, сдавливающих сосуды легких извне. Важно помнить, что точность этого исследования напрямую зависит от применения специализированных ингаляционных систем, которые должны обеспечивать эффективную доставку радиофармацевтического препарата в дистальные отделы дыхательных путей методом деления радиофармацевтического препарата на мельчайшие однородные частицы [34, 35]. К сожалению, на территории Российской Федерации подобные ингаляционные системы не применяются, поэтому вопрос точности и воспроизводимости данного исследования в России остается открытым.

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ)

Перспективным методом лучевой диагностики является ДЭКТ. Визуализация объема перфузированной крови в легких при помощи построения йодных карт позволяет одновременно проводить оценку проходимости сосудов легких и легочной перфузии, сравнимой с скintiграфией. Согласно результатам исследования Nakazawa, чувствительность ДЭКТ в визуализации дефектов перфузии составляет 96%, специфичность — 76%. При этом возможность одновременной оценки сосудистого русла легких и перфузии легочной ткани с помощью ДЭКТ обладает большей точностью в диагностике ХТЭЛГ, чем скintiграфия легких, а также не требует специализированных ингаляционных систем [36, 37].

Ангиография легочных сосудов

На четвертом этапе проводят избирательную ангиографию ЛА, КТА легочных сосудов. Как метод выбора можно рассмотреть магнитно-резонансную ангиографию легких и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца и сосудов легких. Эти методы должны применяться только с целью уточнения локализации и протяженности

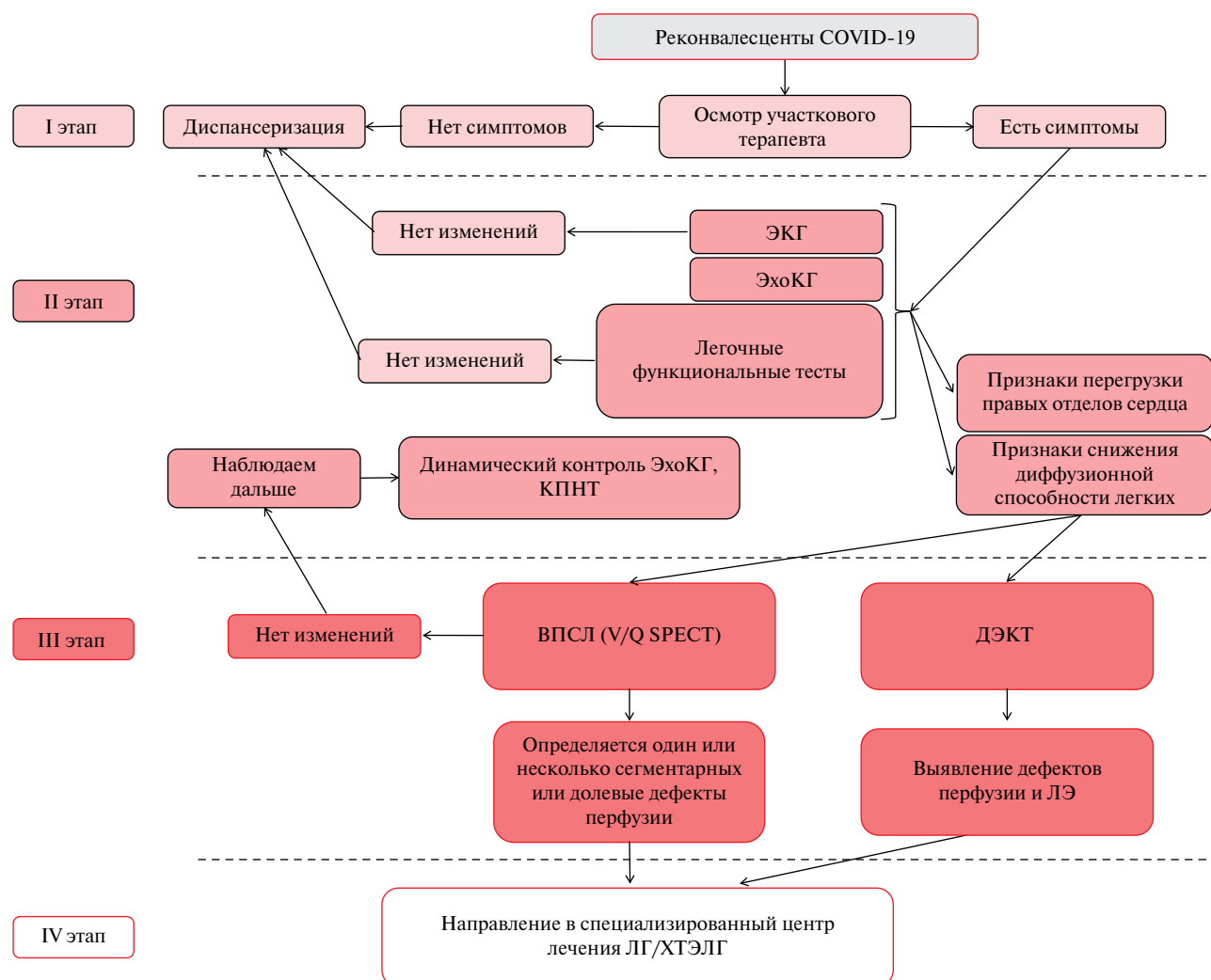


Рис. 1 Клинико-диагностический алгоритм ХТЭЛГ, как возможный исход COVID-19 в отдаленном периоде.

Примечание: ВПСЛ — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ДЭКТ — двухэнергетическая компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019.

тромботически измененных сосудов, решения возможности оперативного лечения, а также с целью исключения иных патологий, которые могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты при ВПСЛ.

Традиционная избирательная ангиография ЛА необходима в большинстве случаев при обследовании для того, чтобы выявить пациентов, которым необходимо проведение легочной эндартерэктомии. Ангиография полезна в определении локализации и протяженности тромбированного участка, однако КТА легочных сосудов обладает схожей или даже более высокой точностью в диагностике этих изменений и является менее инвазивным методом исследования. В связи с этим весьма вероятной видится перспектива смещения в ближайшие годы “золотого стандарта” от избирательной ангиографии ЛА на КТА ЛА.

КТА ЛА играет важную роль в дифференциальной диагностике ХТЭЛГ. Любой пациент с дефектами перфузии или неоднозначными результатами по ВПСЛ должен пройти это обследование. КТ-картина характеризуется наличием участков резкого сужения сосудов, полной или частичной обструкции сосудов организованными тромбами, неравномерной толщиной стенок сосудов в результате реканализации тромбов, нарушением строения легочного рисунка, участками уплотнения легочной ткани из-за инфаркта легкого. Эти данные позволяют не только подтвердить диагноз, но и определить протяженность поражения, относительно которого в дальнейшем планируется тактика лечения. КТА легочных сосудов рекомендуется проводить с использованием не менее чем 16-спирального томографа, с минимальным шагом (не >3 мм) и толщиной среза (не >1 мм) [38]. При со-

блюдении этих условий чувствительность метода составляет 82-96%, а специфичность достигает 96% [28, 39].

МРТ

Перспективным методом диагностики также является магнитно-резонансная ангиография легких и МРТ сердца, она позволяет диагностировать как острые, так и хронические тромбоэмболии, оценивая при этом наличие и тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ. Главным преимуществом МРТ является отсутствие воздействия на пациента рентгеновского излучения и нефротоксического контрастного препарата. МРТ позволяет оценить объемы обоих желудочков сердца (конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем), что позволяет рассчитать ударные объемы, фракции выброса ПЖ/ЛЖ, оценить жесткость ЛА. Несмотря на преимущества, использование МРТ при обследовании пациентов с подозрением на ХТЭЛГ не является обязательным. Это направление диагностики по-прежнему развивается, а точность и специфичность методики недостаточно изучены, поэтому в ближайшие годы речи о широком использовании МРТ в диагностике ХТЭЛГ не идет. Однако возможности МРТ в выявлении не только гемодинамических проявлений ХТЭЛГ, но и состояния сосудистой стенки ЛА и ее ветвей, процессов диффузии и стаза в легочном капиллярном русле требуют настойчивого исследования возможностей этого метода, которое в настоящее время ведется, в частности, в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

На рисунке 1 представлен клинико-диагностический алгоритм ХТЭЛГ, как один из возможных исходов COVID-19 в отдаленном периоде.

Литература/References

- Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):325-36. doi:10.1038/nrneph.2018.15.
- Recinos A 3rd, LeJeune WS, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):125-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013.
- Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2856-64. doi:10.1161/ATVBAHA.111.237198.
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res*. 2002;69(1):94-103. doi:10.1002/jnr.10253.
- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102536. doi:10.1016/j.autrev.2020.102536.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2249-51. doi:10.1093/cid/ciaa460.
- Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(3):499-511. doi:10.1007/s11239-020-02230-4.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0.
- Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020;136(4):381-3. doi:10.1182/blood.202007335.
- Grillet F, Behr J, Calame P, et al. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-8. doi:10.1148/radiol.2020201544.
- Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-91. doi:10.1148/radiol.2020201561.
- Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E335-E338. doi:10.1148/radiol.2020201955.

Заключение

COVID-19-ассоциированное поражение легочных сосудов представляет собой сложную совокупность взаимосвязанных патофизиологических процессов, связанных с дисфункцией эндотелия сосудистой стенки и сопровождающихся тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, а также ЛЭ с исходом в ХТЭЛГ.

Диагностика ХТЭЛГ, в частности у пациентов, перенесших COVID-19, должна включать в себя подробное обследование, которое требует последовательного применения нескольких методов визуализации с последующей оценкой функциональных возможностей пациентов и их физической работоспособности. Поскольку на начальном этапе развития ХТЭЛГ явные симптомы заболевания могут отсутствовать, обследование пациентов не должно начинаться с исследований, сопровождающихся значительной лучевой нагрузкой. На начальном этапе дифференциально-диагностического поиска тщательный, целенаправленно собранный анамнез, ЭКГ, рентгенография грудной клетки и функциональные методы диагностики (оценка функции внешнего дыхания и ЭхоКГ) с применением нагрузочных тестов при неоднозначной клинической ситуации будут играть ключевую роль, поскольку именно они позволят выявить неявные нарушения сердечно-легочной системы и обеспечить врача базовой информацией для дальнейшего планирования лечебно-диагностического процесса.

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

13. Rizzo P, Viecei Dalla Sega F, Fortini F, et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):31. doi:10.1007/s00395-020-0791-5.
14. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:38-44. doi:10.2174/1874192401004020038.
15. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598-605. doi:10.1160/TH13-07-0538.
16. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365. doi:10.1183/13993003.01365-2020.
17. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(9):4-23. (In Russ.) Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23.
18. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Tsareva NA. Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):66-71. (In Russ.) Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):66-71.
20. Brown K, Gutierrez AJ, Mohammed TL, et al. Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® pulmonary hypertension. *J Thorac Imaging*. 2013;28(4):W57-60. doi:10.1097/RTI.0b013e31829191b5.
21. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
22. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001103. doi:10.1161/JAHA.114.001103.
23. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, et al. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):510-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.020.
24. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133(24):e694-711. doi:10.1161/CIR.0000000000000406.
25. Xi Q, Zhao Z, Liu Z, et al. The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2014;134(6):1208-13. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.025.
26. Loginova IYu, Kamenskaya OV, Chernyavskiy AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonologiya*. 2016;26(6):694-700. (In Russ.) Логинава И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза за хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2016;26(6):694-700. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700.
27. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680-4. doi:10.2967/jnumed.106.039438.
28. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, et al. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(1):27-30. doi:10.2214/ajr.144.1.27.
29. Powe JE, Palevsky HI, McCarthy KE, et al. Pulmonary arterial hypertension: value of perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1987;164(3):727-30. doi:10.1148/radiology.164.3.3615869.
30. Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med*. 2008;49(1):5-8. doi:10.2967/jnumed.107.048066.
31. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1988;93(6):1180-5. doi:10.1378/chest.93.6.1180.
32. Kerr KM. Pulmonary artery sarcoma masquerading as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(2):108-12; quiz 113. doi:10.1038/ncpcardio0118.
33. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, et al. Fibrosing mediastinitis. *Radiographics*. 2001;21(3):737-57. doi:10.1148/radiographics.21.3.g01ma17737.
34. Fazzi P, Borsò E, Albertelli R, et al. Comparative performance of two inhaler systems to assess distribution of convective ventilation by 99mTc-labeled aerosol scintigraphy in patients with airway obstruction. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53(4):428-36.
35. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiographics*. 2019;39(1):169-85. doi:10.1148/rg.2019180074.
36. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(5):590-5. doi:10.1097/RCT.0b013e318224e227.
37. Merzhina EA, Sinitsyn VE. The role of radiation diagnostic techniques in the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2016;(1):16-25. (In Russ.) Мершина Е.А., Синицын В.Е. Роль методов лучевой диагностики при постановке диагноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз*. 2016;(1):16-25. doi:10.21518/2307-1109-2016-1-16-25.
38. Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):90-101. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101. doi:10.17116/terarkh201688990-101.
39. van Rossum AB, Pattynama PM, Ton ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology*. 1996;201(2):467-70. doi:10.1148/radiology.201.2.8888242.

Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением?

Драпкина О. М., Ким О. Т.

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

Стремительное увеличение распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний поставило перед исследователями задачу поиска новых эффективных терапевтических мишеней. В последнее время бурая жировая ткань находится в центре внимания как потенциальный объект для лечения метаболических заболеваний из-за способности увеличивать расход энергии и регулировать гомеостаз глюкозы и липидов. В обзоре представлены последние данные о подходах, направленных на активацию и расширение бурой жировой ткани с целью борьбы с ожирением.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, термогенез, UCP1.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/03-2021

Рецензия получена 12/04-2021

Принята к публикации 02/06-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Ким О. Т. Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2860. doi:10.15829/1728-8800-2021-2860

Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy?

Drapkina O. M., Kim O. T.

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

The rapid increase in the prevalence of obesity and related diseases has prompted researchers to seek novel effective therapeutic targets. Recently, brown adipose tissue has been in the spotlight as a potential target for treatment of metabolic diseases due to its ability to increase energy expenditure and regulate glucose and lipid homeostasis. The review presents the latest data on approaches aimed at activating and expanding brown adipose tissue in order to combat obesity.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP1.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 31/03-2021

Revision Received: 12/04-2021

Accepted: 02/06-2021

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2860. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2860

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

АТФ — аденозинтрифосфат, БЖТ — бурая жировая ткань, МТ — масса тела, СНС — симпатическая нервная система, TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) — ваниллоидный рецептор 1 типа, UCP1 (uncoupling protein) — трансмембранный разобщающий белок 1 (термогенин).

Введение

За последние десятилетия в большинстве стран произошел стремительный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, которая, согласно прогнозам, будет неуклонно нарастать в будущем [1, 2]. Стратегии, направленные на повышение физической активности, и различные диеты не показали достаточной эффективности в борьбе с ожирением [2]. В связи с этим возникает острая необходимость в поиске новых средств и потенциальных мишеней для фармакологического и диетического лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

В настоящее время препараты для лечения ожирения можно условно разделить на 2 типа: ингибиторы липазы поджелудочной железы, направленные на снижение всасывания жира в кишечнике, и аноректики, подавляющие аппетит. Большинство из них имеют тяжелые побочные эффекты, ограничивающие их применение у большинства лиц с ожирением [3].

На сегодняшний день признано, что жировая ткань — это отдельный орган со специфической цитологией и высокой пластичностью, выполняющий важную метаболическую, эндокринную и иммунную функцию. Она состоит из нескольких популяций ади-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

поцитов. Белые адипоциты образуют белую жировую ткань, накапливающую энергию и действующую как высокоактивный эндокринный орган. Напротив, бурая жировая ткань (БЖТ) имеет способность преобразовывать избыточную пищевую энергию в тепло [4]. Относительно недавно была открыта бежевая жировая ткань, занимающая промежуточное положение между белой и БЖТ и способная при определенных условиях превращаться в бурую. Этот процесс называют “побурением” или “браунингом” [5].

Традиционно считалось, что БЖТ существует только у младенцев и некоторых видов грызунов и исчезает у взрослого человека. Однако данные, полученные в 2009г с помощью позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, привели к “повторному открытию” БЖТ. У взрослых людей были найдены функциональные бурые адипоциты, расположенные вдоль аорты, позвоночника, в области средостения, надпочечников и в надключичной ямке. Было продемонстрировано, что активность БЖТ обратно коррелирует с возрастом, массой тела и уровнем глюкозы натощак [4, 6].

БЖТ обнаруживается у людей в возрасте <50 лет в три раза чаще, чем у лиц >64 лет. Это могло бы объяснить факт снижения способности комфортно переносить низкие температуры у пожилых людей [7]. Мыши, лишенные БЖТ, склонны к ожирению, а мыши с повышенной активностью БЖТ были защищены от негативных метаболических эффектов высококалорийной диеты [8]. Интересен тот факт, что самые долгоживущие мелкие грызуны — голые землекопы (продолжительность жизни до 32 лет) имеют большое количество и высокую активность БЖТ [9].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что БЖТ и бежевая жировая ткань могут быть терапевтической мишенью в борьбе с ожирением.

Настоящий обзор посвящен анализу проведенных в последние 5–10 лет исследований с целью выявления потенциальных механизмов активации БЖТ как метода лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “brown adipose tissue”, “beige adipose tissue”, “non-shivering thermogenesis”, “treatment of obesity” “бурая жировая ткань”, годы поиска — 2011–2021.

Свойства БЖТ

БЖТ позволяет младенцам и некоторым млекопитающим, впадающим в спячку, поддерживать постоянную температуру тела при низких температурах окружающей среды, активируя процесс недрожательного (несократительного) термогенеза. В отличие от дрожательного термогенеза, при котором терморегуляция достигается за счет произвольной мышечной активности, недрожательный термогенез осуществляется путем ускорения обменных процессов, не

связанного с сокращением мышц [5]. По строению БЖТ заметно отличается от белой жировой ткани. Белые адипоциты содержат крупную каплю жира, окружённую тонким слоем цитоплазмы и находящимся на периферии клетки ядром. Бурые адипоциты имеют большое количество митохондрий и содержат множественные жировые капли различных размеров. Ядро адипоцита бурой жировой ткани находится в центре или на некотором расстоянии от центра адипоцита. БЖТ хорошо иннервируется симпатической нервной системой (СНС) и сильно васкуляризована [10]. Обнаружение у бурых адипоцитов экспрессии миогенного фактора 5 (myf5) свидетельствует о том, что они имеют то же происхождение, что и скелетные мышцы [11].

Уникальная термогенная способность БЖТ обусловлена содержанием трансмембранного разобщающего белка (UCP1, термогенина) в цитоплазме клетки. UCP1 увеличивает проницаемость митохондриальной мембраны без прохождения протонов через аденозинтрифосфат (АТФ)-синтазу. Результатом окисления питательных веществ (липидов и глюкозы) становится образование большего количества тепла, а не накопление АТФ. Благодаря богатой васкуляризации БЖТ тепло быстро распространяется по организму [11].

Активация БЖТ увеличивает расход энергии и поглощение глюкозы и липидов из кровотока. Очевидно, что расширение и активация энергоёмкой ткани, похожей на мышцы, может быть потенциальным способом борьбы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, особенно у тех, кто не способен увеличить расход энергии посредством мышечной деятельности [5].

Бежевая жировая ткань представляет собой белую жировую ткань, способную к “побурению” при адекватной стимуляции. Она была обнаружена в паховом депо жировой ткани, в области шеи и подкожном жире. Картирование судьбы бежевых адипоцитов выявило их происхождение из того же пула клеток-предшественников, что и гладкомышечные клетки, что указывает на взаимосвязь с функционированием сердечно-сосудистой системы [12].

В обычных условиях бежевые адипоциты обладают свойствами белого адипоцита с небольшим количеством митохондрий и низкой экспрессией UCP1, а при стимуляции напоминают бурые адипоциты с их характерным фенотипом. Таким образом, белая жировая ткань может превращаться в бежевую с потенциально благоприятными метаболическими последствиями [5].

Фармакологические подходы к активации жировой ткани

Холодовое воздействие является физиологическим способом активации БЖТ и стимуляции “побурения” бежевой жировой ткани. Холод стимулирует терморецепторы кожи, они, в свою очередь, активируют нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса, что приводит к выделению норэпинефрина. Затем норэпинефрин активирует β 3-адренергический рецептор, увеличивая синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируя цАМФ-зависимую протеинкиназу. В результате усиливается митохондриальный биогенез, играющий фундаментальную роль в формировании бурого фенотипа и активации процесса липолиза [13].

Было показано, что умеренная холодовая стимуляция увеличивает метаболическую активность БЖТ и снижает массу тела (МТ) [14]. Однако воздействие холода неприемлемо как средство для снижения МТ, поэтому в последнее время изучаются другие потенциальные фармакологические и пищевые агенты, активирующие БЖТ.

Очевидно, что норэпинефрин и родственные ему соединения не могут быть использованы из-за недостаточной селективности и как следствие, побочных сердечно-сосудистых эффектов. Однако β_3 -адренергические рецепторы, экспрессирующиеся в бурых и бежевых адипоцитах, могут быть потенциальными мишенями для лечения ожирения. Действительно, было показано, что специфический агонист β_3 -адренергических рецепторов CL316243 увеличивал активность БЖТ и расход энергии у мышей, а введение его здоровым мужчинам усиливало окисление липидов и утилизацию глюкозы. Однократное введение другого агониста β_3 -адренорецепторов, L-796568, тучным мужчинам значительно увеличивало расход энергии через 4 ч, но постоянное введение в течение 28 дней на показатели энергетического баланса не отразилось [15].

Прием препарата для лечения гиперактивного мочевого пузыря — мирабегрона, обладающего высоким сродством к β_3 -адренорецепторам, улучшало показатели углеводного обмена у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, увеличивало активность БЖТ, уровень липопротеинов высокой плотности и адипонектина, но не снижало МТ. Кроме того, исследователи предупреждают, что высокие дозы мирабегрона в дозах, повышающих активность БЖТ, могут оказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты за счет дозозависимой потери селективности [16, 17].

На сегодняшний день не существует специфического агониста β_3 -адренорецепторов для лечения ожирения, прошедшего клинические испытания. В дальнейшем требуется более подробное изучение структуры и функций различных адренорецепторов для разработки специфических агонистов как средства активации бурых и бежевых адипоцитов.

Активность БЖТ стимулируется гормонами щитовидной железы, чем, возможно и объясняется повышенная температура тела у лиц с гипертиреозом. Трийодтиронин стимулирует СНС, вызывая выброс эпинефрина, кроме того, он оказывает прямое действие на БЖТ, индуцируя экспрессию UCP1 [18]. Использование гормонов щитовидной железы для снижения МТ привело к тяжелым побочным эффектам. Однако неблагоприятные симптомы, такие как тахикардия, в основном были связаны с активацией тиреоидного рецептора типа α . В опытах на животных селективное нацеливание на тиреоидные рецепторы типа β придавало устойчивость к ожирению, индуцированному диетой, и хорошо переносилось [19]. Также было показано, что желчные кислоты активируют мембранный рецептор желчных кислот TGR5, индуцирующий превращение неактивного тироксина в трийодтиронин [20]. Введение хенодзоксихоловой кислоты здоровым женщинам в течение 2 дней увеличивало активность БЖТ и увеличивало расход энергии [21].

Накапливается все больше доказательств, что развитие многих заболеваний, в т.ч. ожирения, связано с изменением микробиоты кишечника. Обнаружено, что состав микробиоты меняется во время воздействия низких температур, а пересадка “холодовой микробиоты” стимулирует процесс “побурения” бежевой жировой ткани, повышает чувствительность к инсулину и увеличивает общую абсорбирующую поверхность кишечника из-за удлинения общей длины кишечника, ворсинок и микроворсинок [22]. Уменьшение экспрессии UCP1 и замедление процесса “побурения” бежевой жировой ткани наблюдалось у стерильных мышей и мышей с истощенной микробиотой вследствие воздействия смеси антибиотиков. Введение мышам с истощенной

антибиотиками микробиотой бактериального метаболита бутирата восстанавливало процесс недрожательного термогенеза [23]. Увеличение активности БЖТ наблюдалось и у мышей, содержащихся в течение месяца на низкокалорийной диете, а трансплантация микробиоты от них способствовала потемнению бежевой жировой ткани у реципиента [24]. Предполагается, что микробиота кишечника активирует БЖТ путем воздействия вторичных желчных кислот, действующих как сигнальные молекулы-медиаторы в БЖТ и мышцах, повышающие активность митохондрий [25].

Адипо-миокин иризин является продуктом протеолитического расщепления белка фибронектина типа III, содержащего домен белка 5 (FNDC5), который секретируется скелетными мышцами в ответ на физическую нагрузку и холодовое воздействие. Обнаружено, что его уровень отрицательно коррелирует с окружностью талии и соотношением окружности талии к окружности бедер и повышается после силовых физических нагрузок. Иризин оказывает положительное воздействие на гомеостаз глюкозы и липидов, что отчасти может объясняться усилением экспрессии UCP1 в БЖТ и бежевой жировой ткани и индукцией процесса недрожательного термогенеза [26]. Кроме того, он способствует фенотипическому переключению макрофагов жировой ткани из состояния M1 (провоспалительное) в состояние M2 (противовоспалительное), снижая, таким образом, общий неблагоприятный провоспалительный статус организма при ожирении [27].

Аналогичная активация БЖТ и усиление термогенеза обнаруживалось и при воздействии других миокинов — β -аминоизомасляной кислоты, фактора роста фибробластов 21, метеориноподобного белка [28–31]. Однако результаты исследований остаются достаточно противоречивыми, необходимы дальнейшее уточнение роли и механизмов действия данных миокинов в метаболических процессах.

Активация поспрандиального термогенеза

Термогенез в БЖТ активируется и различными пищевыми ингредиентами. Одним из примеров таких ингредиентов является капсаицин, главный компонент стручкового перца, который является мощным активатором ваниллоидного рецептора типа 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) — рецептора, играющего основную роль в определении и регуляции температуры тела. Капсаицин является самой потребляемой специей в мире и его благотворное влияние на здоровье, включая термогенный эффект и снижение МТ, известно уже давно [31]. Однако из-за остроты не каждый может употреблять капсаицин в больших количествах. Капсаиноиды (капсаицин, дигидрокапсаицин и нордигидрокапсаицин) представляют собой капсаицин-подобные соединения, они связываются с TRPV1 с аффинностью, сопоставимой с таковой для капсаицина, однако острота у капсаиноидов выражена гораздо меньше. Исследования на животных показали, что пероральный прием капсаицина и капсаиноидов активирует TRPV1, экспрессируемый в сенсорных нервах желудочно-кишечного тракта и увеличивает активность симпатических нервов, иннервирующих БЖТ [32]. При этом повышается температура БЖТ, увеличиваются энергозатраты и уменьшается объем жировой ткани. В клинических исследованиях обнаружено, что однократный прием капсаиноидов увеличивает расход энергии у лиц с метаболически активной БЖТ, но не у лиц с ее отсутствием. Эти данные указывают на то, что термогенные эффекты капсаиноидов зависят от присутствия БЖТ. У лиц с ожирением после 12-недельного перорального приема кап-

синоидов наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение объема висцеральной жировой ткани без ярко выраженных побочных эффектов [33].

Таким образом, добавление капсиноидов к пище может быть безопасным и эффективным методом снижения массы тела в составе комплексной терапии.

Другими пищевыми ингредиентами, активирующими термогенез, являются кофеин и катехины, содержащиеся в чае. Чай, особенно зеленый, содержит относительно большое количество полифенолов, таких как эпикатехин и галлат эпигаллокатехина, которые обладают антиканцерогенными и антибактериальными свойствами. Обнаружено, что экстракт зеленого чая достоверно уменьшал индекс МТ и окружность талии у лиц с ожирением, особенно в сочетании с силовыми нагрузками, а также снижал уровни липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови. Употребление зеленого чая, богатого катехинами, увеличивало расход энергии у лиц с активной БЖТ и усиливало экспрессию UCP1 [34]. Предполагаемый механизм действия зеленого чая заключается в активации TRPV1 катехинами и продуктами их окисления в сенсорных нейронах желудочно-кишечного тракта таким же образом, как капсаицин и капсиноиды [35].

Помимо капсаицина, капсиноидов и катехинов, существуют другие пищевые ингредиенты с агонистической активностью по отношению к TRPV1. Так, TRPA1 активируется различными едкими соединениями, такими как алли- и бензилизотиоцианаты в горчице и васаби (японский хрен) и коричневым альдегидом в корице, пиперинном в черном и белом перце, гингеролом и зингибереинами в имбире. Из доклинических исследований известно, что эти вещества увеличивают термогенез, экспрессию UCP1 и уменьшают количество жировых отложений. Однако, несмотря на доказательства активации БЖТ этими пищевыми ингредиентами у мелких грызунов, их эффект на людей только предстоит выяснить [36].

Исследования, проведенные на добровольцах, показали, что постпрандиальный термогенез выше после приема пищи, богатой полиненасыщенными жирными кислотами, по сравнению с приемом продуктов, обогащенных мононенасыщенными и насыщенными жирными кислотами [37].

В экспериментах на животных было продемонстрировано, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, содержащиеся в рыбьем жире, усиливают расход энергии и уменьшают накопление жира. Термогенный эффект этих кислот отсутствовал у мышей, лишенных рецептора TRPV1. Можно предполагать, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты обладают агонистической активностью в отношении TRPV1 и стимулируют блуждающий нерв, тем самым активируя β -адренорецепторы СНС и термогенез в БЖТ [38].

Литература/References

- Inoue Y, Qin B, Poti J, et al. Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends. *Curr Obes Rep.* 2018;7(4):276-88. doi:10.1007/s13679-018-0317-8.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011.
- Moonen MPB, Nascimento EBM, van Marken Lichtenbelt WD. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(1):104-12. doi:10.1016/j.bbalip.2018.05.012.
- Chechi K, van Marken Lichtenbelt W, Richard D. Brown and beige adipose tissues: phenotype and metabolic potential in mice and

Хирургические вмешательства

Еще одним способом борьбы с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями может стать трансплантация БЖТ. В многочисленных опытах на животных показано, что трансплантация БЖТ значимо снижала МТ, повышала расход энергии, улучшала показатели гомеостаза глюкозы и липидов, снижала уровни маркеров воспаления и степень выраженности стеатоза печени [39].

Трансплантация БЖТ проводилась только в доклинических исследованиях. Для человека в теории предлагается ауто трансплантация бурых адипоцитов, включающая следующие этапы: хирургическая резекция белой жировой ткани у пациента с ожирением, отделение и культивация мезенхимальных стволовых клеток, дифференцировка этих клеток в бурые адипоциты *in vitro* и пересадка этих клеток обратно пациенту. Трансплантация несет такие потенциальные риски как некроз, нарушение терморегуляции, повышение скорости метаболизма в покое или тахикардия. Кроме того, неизвестно, каким образом будет действовать трансплантат в долгосрочной перспективе, поскольку в большинстве опытов пока оценивались только краткосрочные эффекты [40].

Заключение

После повторного открытия метаболически активной БЖТ у взрослых людей, она привлекает все больше внимания как многообещающая мишень для борьбы с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Однако, несмотря на возникший в научной среде ажиотаж, предстоит провести еще множество исследований, чтобы уверенно говорить о влиянии БЖТ на расход энергии и контроль МТ. Применение имеющихся на сегодня фармакологических средств, как и трансплантация БЖТ несет в себе больше рисков, чем пользы. Модуляция микробиома кишечника является перспективным способом усиления недрожательного термогенеза, но требуются данные клинических исследований с тщательной оценкой долгосрочных результатов. В настоящее время, вероятно, самым приемлемым способом активации БЖТ будет применение различных пищевых соединений, таких как капсаицин, катехины, полиненасыщенные жирные кислоты в комплексной терапии ожирения.

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

- men. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(2):482-96. doi: 10.1152/japplphysiol.00021.2017.
6. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans. *Cell Metab*. 2016;23(6):1200-6. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.029.
7. Zoico E, Rubele S, De Caro A, et al. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:368. doi:10.3389/fendo.2019.00368.
8. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(11):691-702. doi:10.1038/nrm.2016.96.
9. Oiwa Y, Oka K, Yasui H, et al. Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*), a heterothermic mammal. *Sci Rep*. 2020;10(1):19488. doi:10.1038/s41598-020-74929-6.
10. Koksharova EO, Mayorov AY, Shestakova MV, et al. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and beige adipose tissues. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):5-15. (In Russ.) Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. и др. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и бежевой жировой ткани. *Сахарный диабет*. 2014;17(4):5-15. doi:10.14341/DM201445-15.
11. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(11):4401-6. doi:10.1073/pnas.0610615104.
12. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab*. 2014;19(5):810-20. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.025.
13. Egorov AD, Penkov DN, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):12-9. (In Russ.) Егоров А.Д., Пенков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):12-9. doi:10.14341/DM201512-19.
14. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA, et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:447. doi:10.3389/fendo.2018.00447.
15. Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(2):220-36. doi:10.1016/j.apsb.2018.09.007.
16. Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al. The β 3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2319-31. doi:10.1172/JCI134892.
17. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2209-19. doi:10.1172/JCI131126.
18. Yau WW, Yen PM. Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):3020. doi:10.3390/ijms21083020.
19. Amorim BS, Ueta CB, Freitas BC, et al. A TRbeta-selective agonist confers resistance to diet-induced obesity. *J Endocrinol*. 2009;203(2):291-9. doi:10.1677/JOE-08-0539.
20. Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, et al. Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats. *J Endocrinol*. 2007;193(1):21-9. doi:10.1677/joe.107066.
21. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, et al. The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity. *Cell Metab*. 2015;22(3):418-26. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.002.
22. Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, et al. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell*. 2015;163(6):1360-74. doi:10.1016/j.cell.2015.11.004.
23. Li B, Li L, Li M, et al. Microbiota Depletion Impairs Thermogenesis of Brown Adipose Tissue and Browning of White Adipose Tissue. *Cell Rep*. 2019;26(10):2720-37.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.02.015.
24. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Chevalier C, et al. Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements. *Cell Metab*. 2018;28(6):907-21.e7. doi:10.1016/j.cmet.2018.08.005.
25. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, et al. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2019;72(Suppl 1):26-37. doi:10.1038/s41430-018-0306-8.
26. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:524. doi:10.3389/fendo.2019.00524.
27. Dong J, Dong Y, Dong Y, et al. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(3):434-42. doi:10.1038/ijo.2015.200.
28. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, et al. β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab*. 2014;19(1):96-108. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.003.
29. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front Physiol*. 2019;10:37. doi:10.3389/fphys.2019.00037.
30. Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(5):571-9. doi:10.1038/aps.2016.9.
31. Tremblay A, Arguin H, Panahi S. Capsaicinoids: a spicy solution to the management of obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1198-204. doi:10.1038/ijo.2015.253.
32. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2016;173(15):2369-89. doi:10.1111/bph.13514.
33. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):45-50. doi:10.3945/ajcn.2008.26561.
34. Huang J, Wang Y, Xie Z, et al. The anti-obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Oct;68(10):1075-87. doi:10.1038/ejcn.2014.143.
35. Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, et al. Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. *Chem Senses*. 2015;40(1):27-46. doi:10.1093/chemse/bju057.
36. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, et al. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:222. doi:10.3389/fendo.2020.00222.
37. Steensels S, Ersoy BA. Fatty acid activation in thermogenic adipose tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(1):79-90. doi:10.1016/j.bbalip.2018.05.008.
38. Kim M, Goto T, Yu R, et al. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep*. 2015;5:18013. doi:10.1038/srep18013.
39. Payab M, Abedi M, Foroughi Heravani N, et al. Brown adipose tissue transplantation as a novel alternative to obesity treatment: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):109-21. doi:10.1038/s41366-020-0616-5.
40. Soler-Vázquez MC, Mera P, Zagmutt S, et al. New approaches targeting brown adipose tissue transplantation as a therapy in obesity. *Biochem Pharmacol*. 2018;155:346-55. doi:10.1016/j.bcp.2018.07.022.

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 (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 5'2021 Часть 2

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

Кутышенко 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.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
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 (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

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 5'2021 Part 2

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

Содержание

Исследование ЭССЕ-РФ

Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В., Конради А. О., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Метельская В. А., Ощепкова Е. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А.

Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя

Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А., Ефимова И. А., Долудин Ю. В., Козлова В. А., Серебрянская З. З., Баланова Ю. А., Мешков А. Н., Пустеленин А. В., Имаева А. Э., Шальнова С. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.

Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований

Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н., Ефанов А. Ю., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции

Ротарь О. П., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Могучая Е. В., Алиева А. С., Орлов А. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Усольцев Д. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.

Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты

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 ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона

Муромцева Г. А., Айду Э. А., Макарова Ю. К., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ

Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Шальнова С. А., Трубачева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Бойцов С. А.

Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — САВИ” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск)

Contents

ESSE-RF study

143 Boytsov S. A., Drapkina O. M., Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Balanova Yu. A., Zhernakova Yu. V., Metelskaya V. A., Oshchepkova E. V., Rotar O. P., Shalnova S. A.

Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later

153 Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Metelskaya V. A., Efimova I. A., Doludin Yu. V., Kozlova V. A., Serebryanskaya Z. Z., Balanova Yu. A., Meshkov A. N., Pustelenin A. V., Imaeva A. E., Shalnova S. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies

164 Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Yarovaya E. B., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Indukaeva E. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Duplyakov D. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Serebryakova V. N., Efanov A. Yu., Konradi A. O., Boytsov S. A., Drapkina O. M. on behalf of the ESSE-RF study participants

Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population

175 Rotar O. P., Boyarinova M. A., Tolkunova K. M., Moguchaya E. V., Alieva A. S., Orlov A. V., Kolesova E. P., Erina A. M., Usoltsev D. A., Solntsev V. N., Baranova E. I., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.

Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants

185 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.

Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region

193 Muromtseva G. A., Aidu E. A., Makarova Yu. K., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Trunov V. G., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Efanov A. Yu., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study

202 Zairova A. R., Rogoza A. N., Oshchepkova E. V., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Shalnova S. A., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., Boytsov S. A.

Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk)

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

Влияние региональных особенностей проживания
на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы:
проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ

Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология
и укрепление общественного здоровья

Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б.,
Макарова Ю. К., Максимов С. А., Баланова Ю. А.,
Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В.,
Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Ассоциации привычек питания и употребления
алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и
сахарным диабетом во взрослой популяции.
Результаты эпидемиологического исследования
ЭССЕ-РФ

Викторова И. А., Моисеева М. В., Стасенко В. Л.,
Ширлина Н. Г., Ливзан М. А.
Нерациональное питание в ассоциации
с абдоминальным ожирением как факторы риска
сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты
исследования ЭССЕ-РФ2 в Омском регионе

Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Макарова Ю. К.,
Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э.,
Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А.,
Карамнова Н. С., Артамонова Г. В., Белова О. А.,
Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Дупляков Д. В.,
Ефанов А. Ю., Кулакова Н. В., Либис Р. А.,
Черных Т. М., Ротарь О. П., Трубаева И. А.,
Шабунцова А. А., Конради А. О., Бойцов С. А.,
Драпкина О. М.
Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии
в популяции со смертностью населения?
По данным исследования ЭССЕ-РФ

Ершова А. И., Балахонова Т. В., Мешков А. Н.,
Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А.,
Лищенко Н. Е., Новикова А. С., Александрова Е. Л.,
Шутемова Е. А., Белова О. А., Рачкова С. А.,
Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Распространенность атеросклероза сонных
и бедренных артерий среди населения Ивановской
области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново

Методические рекомендации

Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В.,
Горный Б. Э., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю.,
Егания Р. А., Елиашевич С. О., Измайлова О. В.,
Лавренова Е. А., Лищенко О. В., Скрипникова И. А.,
Швабская О. Б., Шишкова В. Н.
Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ).
Алиментарно-зависимые факторы риска
хронических неинфекционных заболеваний
и привычки питания: диетологическая коррекция
в рамках профилактического консультирования.
Методические рекомендации

214 Maksimov S. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A.,
Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Kapustina A. V.,
Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Karamnova N. S.,
Drapkina O. M.

Effect of regional living conditions on middle-term
cardiovascular outcomes: data from prospective stage
of the ESSE-RF study

224 Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M.
ESSE-RF study: epidemiology and public health
promotion

233 Karamnova N. S., Rytova A. I., Shvabskaya O. B.,
Makarova Yu. K., Maksimov S. A., Balanova Yu. A.,
Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V.,
Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M.
Associations of eating and drinking habits
with cardiovascular disease and diabetes in the adult
population: data from the ESSE-RF epidemiological
study

243 Viktorova I. A., Moiseeva M. V., Stasenkov V. L.,
Shirlina N. G., Livzan M. A.
Unhealthy diet in association with abdominal
obesity as risk factors for cardiovascular disease:
data from the ESSE-RF2 study in the Omsk region

252 Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Makarova Yu. K.,
Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E.,
Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A.,
Karamnova N. S., Artamonova G. V., Belova O. A.,
Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., Duplyakov D. V.,
Efanov A. Yu., Kulakova N. V., Libis R. A.,
Chernykh T. M., Rotar O. P., Trubacheva I. A.,
Shabunova A. A., Konradi A. O., Boytsov S. A.,
Drapkina O. M.
Is the population level of anxiety and depression
associated with mortality? Data from the ESSE-RF
study

262 Ershova A. I., Balakhonova T. V., Meshkov A. N.,
Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Shalnova S. A.,
Lishchenko N. E., Novikova A. S., Aleksandrova E. L.,
Shutemova E. A., Belova O. A., Rachkova S. A.,
Boytsov S. A., Drapkina O. M.
Prevalence of carotid and femoral artery
atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population:
data from the ATEROGEN-Ivanovo study

Methodological recommendations

273 Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V.,
Gorny B. E., Dadaeva V. A., Drozdova L. Yu.,
Yeganyan R. A., Eliashevich S. O., Izmailova O. V.,
Lavrenova E. A., Lischenko O. V., Skripnikova I. A.,
Shvabskaya O. B., Shishkova V. N.
Russian Society for the Prevention of Noncommunicable
Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors
for chronic non-communicable diseases and eating habits:
dietary correction within the framework of preventive
counseling. Methodological Guidelines

Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя

Бойцов С. А.¹, Драпкина О. М.², Шляхто Е. В.³, Конради А. О.³, Баланова Ю. А.²,
Жернакова Ю. В.¹, Метельская В. А.², Ощепкова Е. В.¹, Ротарь О. П.³, Шальнова С. А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Растущее бремя хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых (ССЗ), представляет собой большую опасность для здоровья населения многих стран, ухудшая качество и снижая продолжительность жизни. Осознание этой угрозы привело к тому, что Министерство здравоохранения инициировало проведение в РФ эпидемиологического исследования по изучению распространенности ССЗ и их факторов риска, поскольку в России именно ССЗ определяют высокую общую смертность. В современной истории неинфекционной эпидемиологии исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) занимает особое место. Это наиболее крупное эпидемиологическое исследование, которое рассматривается как продолжение профилактической активности, для получения не смещенной информации об эпидемиологических характеристиках населения регионов России. Для проведения исследования был создан Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ, разработан протокол, в работе приняли участие все заинтересованные ученые и эксперты из трех центров: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России и «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Были обоснованы и отобраны для участия регионы РФ. В исследовании ЭССЕ-РФ в 2012-2014 гг. принимали участие 13 регионов РФ: Волгоградская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Кемеровская, Тюменская области, Красноярский и Приморский края, республика Северная Осетия (Алания), города: Оренбург, Самара, Санкт-Петербург и Томск, которые использовали единый протокол проведения исследования, биохимические показатели определяли централизованно в Федеральных центрах с использованием одинакового оборудования и набора реактивов. В работе приводятся некоторые наиболее интересные результаты, свидетельствующие об изменении эпидемиологической ситуации в стране за последние несколько лет. После окончания одномоментного исследования в каждом центре сформировалась сфера приоритетных научных направлений и аналитических траекторий.

Заключение. Эпидемиологические исследования являются важнейшим научным инструментом оценки распространенности заболеваний, их факторов риска, а также прогнозирования нежелательных явлений. На основании полученных результатов системой здравоохранения и медицинским сообществом определяются приоритеты, разрабатываются стратегии (популяционная и стратегия высокого риска); для их реализации создается нормативно-правовая база.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, исследование ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят организаторов и экспертов проекта: внесших большой вклад в разработку проекта: **Москва:** Балахонova Т. В., Деев А. Д., Добровольский А. Б., Доценко А. Н., Егания Р. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Концевая А. В., Мамедов М. Н., Масенко В. П., Метельская В. А., Мешков А. Н., Муромцева Г. А., Оганов Р. Г., Ощепкова Е. В., Панченко Е. П., Потемкина Р. А., Пустеленин А. В., Рогоза А. Н., Рябыкина Г. В., Скрипникова И. А., Титов В. Н., Ткачева О. Н., Худяков М. Б. **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Костарева А. А.

Благодарности **руководителям и ответственным исполнителям в регионах России**, без которых невозможно было бы проведение исследования: **Владикавказ (Северная Осетия — Алания):** Гутнова С. К., Тогузова З. А., Толпаров Г. В.; **Владивосток:** Невзорова В. А., Кулакова Н. В.; **Волгоград:** Недогада С. В., Чумачек Е. В.; **Вологда:** Ильин В. А., Касимов Р. А., Шабунova А. А., Калачикова О. Н.; **Воронеж:** Фурменко Г. И., Минаков Э. В.; **Иваново:** Назарова О. А., Белова О. А., Романчук С. В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М.; **Оренбург:** Либис Р. А., Исаева Е. Н.; **Самара:** Дупляков Д. В., Гудкова С. А.; **Санкт-Петербург:** Конради А. О., Ротарь О. П.; **Томск:** Карпов Р. С., Трубочева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Медведева И. В., Шава В. П., Ефанов А. Ю.

Поступила 26/07-2021

Рецензия получена 27/07-2021

Принята к публикации 28/07-2021



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Жернакова Ю. В. — д.м.н., профессор, Ученый секретарь института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7895-9068, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ощепкова Е. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4534-9890, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483].

Для цитирования: Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их фак-

торов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007

Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later

Boytsov S.A.¹, Drapkina O.M.², Shlyakhto E.V.³, Konradi A.O.³, Balanova Yu.A.², Zhernakova Yu.V.¹, Metelskaya V.A.², Oshchepkova E.V.¹, Rotar O.P.³, Shalnova S.A.²

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow;

³Almazov National Medical Research Center. Saint-Petersburg, Russia

The growing weight of noncommunicable diseases, primarily cardiovascular diseases (CVDs), is a great threat to the health of population worldwide, worsening the quality of life and reducing life expectancy. Realization of this threat led to initiation of epidemiological study by the Russian Ministry of Health to investigate the prevalence of CVDs and their risk factors, since it is CVDs that specify the high all-cause mortality in Russia. In the modern history of epidemiology of non-infectious disease, the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study occupies a special place. This is the largest epidemiological study, which is considered as a continuation of preventive activity in order to obtain unbiased information on epidemiological characteristics of population in Russian regions. To conduct the study, the Research Organizing Committee of ESSE-RF study was created and a protocol was developed. All interested scientists and experts from following three centers took part in the work: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Almazov National Medical Research Center, National Medical Research Center of Cardiology. The Russian regions were justified and selected for participation. In 2012-2014 ESSE-RF study, 13 following Russian regions took part: Volgograd, Vologda, Voronezh, Ivanovo, Kemerovo, Tyumen Oblasts; Krasnoyarsk and Primorsky Krai; the Republic of North Ossetia (Alania); cities of Orenburg, Samara, St. Petersburg and Tomsk. All participated regions used a single study protocol, while biochemical parameters were determined in Federal centers using the same equipment and reagent kits. The paper presents some of the most interesting results that indicate a change in Russian epidemiological situation over the past few years. After the end of cross-sectional study, a field of priority research areas was formed in each center.

Conclusion. Epidemiological studies are the most important scientific tool for assessing the prevalence of diseases, their risk factors, as well as predicting adverse events. Based on the results obtained, healthcare system and medical community determine priorities and develop related strategies (population-based and high-risk strategies). For their implementation, a regulatory and legal framework is being created.

Keywords: risk factors, cardiovascular diseases, ESSE-RF study.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the organizers and experts who made a great contribution to the project: **Moscow:**

Balakhonova T.V., Deev A.D., Dobrovolskiy A.B., Dotsenko A.N., Yeganyan R.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Kontsevaya A.V., Mamedov M.N., Masenko V.P., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Muromtseva G.A., Oganov R.G., Oshchepkova E.V., Panchenko E.P., Potemkina R.A., Pustelenin A.V., Rogoza A.N., Ryabykina G.V., Skripnikova I.A., Titov V.N., Tkacheva O.N., Khudyakov M.B. **St. Petersburg:** Baranova E.I., Kostareva A.A.

Acknowledgments to the **leaders and principal investigators in Russian regions**, without whom the study would not have been carried out.: **Vladikavkaz (North Ossetia — Alania):** Gutnova S.K., Toguzova Z.A., Tolparov G.V.; **Vladivostok:** Nevzorova V.A., Kulakova N.V.; **Volgograd:** Nedogoda S.V., Chumachek E.V.; **Vologda:** Ilyin V.A., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Kalachikova O.N.; **Voronezh:** Furmenko G.I., Minakov E.V.; **Ivanovo:** Nazarova O.A., Belova O.A., Romanchuk S.V.; **Krasnoyarsk:** Grinstein Yu.I., Petrova M.M.; **Orenburg:** Libis R.A., Isaeva E.N.; **Samara:** Duplyakov D.V., Gudkova S.A.; **St. Petersburg:** Konradi A.O., Rotar O.P.; **Tomsk:** Karpov R.S., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N.; **Tyumen:** Medvedeva I.V., Shava V.P., Efanov A.Yu.

Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Konradi A.O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Balanova Yu.A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Zhernakova Yu.V. ORCID: 0000-0001-7895-9068, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Oshchepkova E.V. ORCID: 0000-0003-4534-9890, Rotar O.P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Shalnova S.A.* ORCID: 0000-0003-2087-6483.

*Corresponding author: svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 26/07-2021

Revision Received: 27/07-2021

Accepted: 28/07-2021

For citation: Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3007

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЗОЖ — здоровый образ жизни, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации".

Растущее бремя хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в первую очередь, сердечно-сосудистых (ССЗ), представляет собой боль-

шую опасность для здоровья населения многих стран, ухудшая качество и снижая продолжительность жизни. Осознание этой угрозы побудило

Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) еще в конце прошлого века повысить приоритетность программ по профилактике и контролю за распространением ХНИЗ. Эта инициатива была подхвачена рядом стран. Представители 160 государств-членов, включая 87 министров здравоохранения, приняли участие в работе Первой Всемирной конференции по здоровому образу жизни и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Москве 28-29 апреля 2011г [1]. Выступая на этой конференции, Президент РФ В.В. Путин отметил: *“Для России охрана здоровья граждан была и остаётся важнейшим приоритетом. В вопросах профилактики, формирования приверженности к здоровому образу жизни мы продолжаем развивать традиции, заложенные нашими выдающимися соотечественниками, такими как Боткин и другие”* [2]. На основе глобальной стратегии профилактики ХНИЗ и борьбы с ними, был разработан соответствующий план действий, утвержденный Всемирной ассамблеей ВОЗ. В сентябре 2011г состоялось совещание высокого уровня Генеральной ассамблеи Организации объединенных наций по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, в котором приняли участие 113 государств-членов, в т.ч. 34 главы государств и правительств. Как результат обсуждения на этом совещании глобальных аспектов профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, появилась Политическая декларация Генеральной ассамблеи Организации объединенных наций по профилактике ХНИЗ и борьбе с ними (Нью-Йорк, 19-20 сентября 2011г), назвавшая основной целью профилактики снижение смертности от ССЗ, онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД) и хронической патологии органов дыхания на 25% к 2025г [3]. Все это явилось предпосылками к проведению в России эпидемиологического исследования по изучению распространенности ССЗ и их факторов риска (ФР), поскольку именно ССЗ в структуре смертности населения РФ занимают почти половину всех случаев смерти.

В современной истории неинфекционной эпидемиологии исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) занимает особое место. Исследование было инициировано Министерством здравоохранения РФ в 2011г как продолжение профилактической активности в стране, обозначенной на первом Всемирном министерском совещании по здоровому образу жизни (ЗОЖ), для получения несмещенной информации об эпидемиологических характеристиках регионов РФ. Благодаря коллективу квалифицированных специалистов, их опыту в проведении эпидемиологических исследований, а также уже сложившемуся взаимодействию с регионами удалось обосновать необходимость проведения та-

кого исследования и получить стабильное финансирование.

Любое крупное многоцентровое исследование имеет свою предысторию и достаточно длинный путь формирования протокола, а также ряд этапов согласований. Прежде чем сформировать протокол исследования и определить его оптимальный дизайн, как правило, анализируется опыт схожих проектов. Исследование ЭССЕ-РФ не было исключением. Для проведения исследования был создан Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ. Руководящими были три Федеральных центра:

— ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, директор — профессор С.А. Бойцов, ныне — ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, директор — член-корр. РАН О.М. Драпкина;

— ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, ныне ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России, генеральный директор — академик РАН Е.В. Шляхто;

— ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России, генеральный директор — академик РАН Е.И. Чазов, ныне — ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России, генеральный директор — академик РАН С.А. Бойцов.

В каждом из них имелся опыт проведения подобных исследований. В ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России (НМИЦ ТПМ) имелся полувековой опыт проведения международных эпидемиологических исследований, в т.ч. SAHR (The Stress, Aging and Health Study in Russia), гранта Национального института старения (NIA) США № R01 AG026786, 2006/09-2011/08 [4], в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России (здесь и далее приведены названия учреждений на момент написания статьи) имелся опыт разработки Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации” [5], а также обследования населения Западного округа Москвы [6], в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России были выполнены обследование сотрудников Сбербанка [7] и НИКА (Национальное Исследование риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме) [8].

В 2011г началась подготовка протокола исследования. В этой работе участвовали все заинтересованные ученые и эксперты из трех центров. Были обоснованы

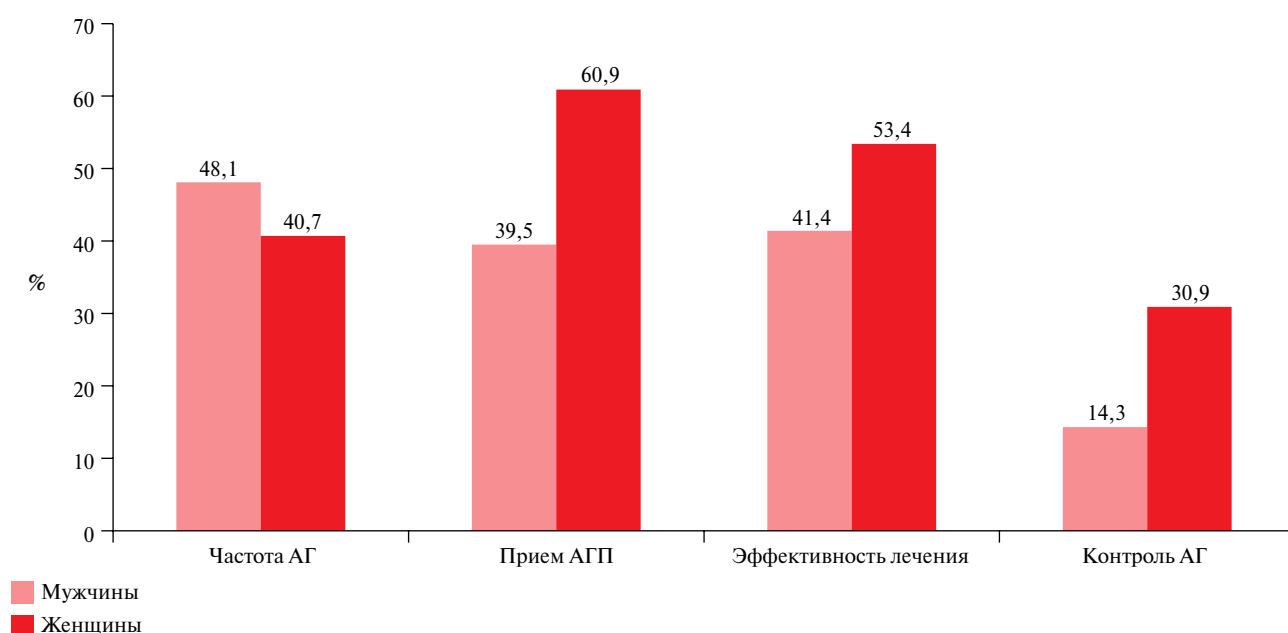


Рис. 1 Распространенность АГ, прием АГП и эффективность лечения, и контроль АГ у мужчин и женщин в ЭССЕ-РФ [10].
Примечание: АГП — антигипертензивные препараты.

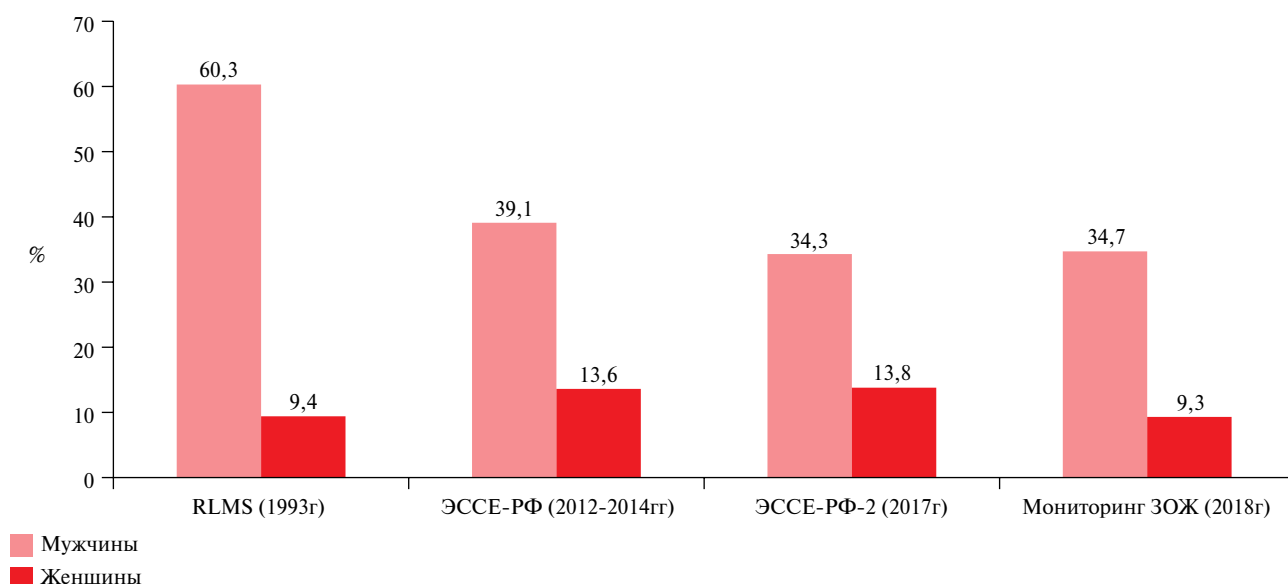


Рис. 2 Динамика курения в России с 1993 по 2019гг.
Примечание: RLMS — The Russia Longitudinal Monitoring Survey.

и отобраны регионы. В апреле 2012г состоялось стартовое совещание, на котором было объявлено о намерении провести исследование эпидемиологии ССЗ и ФР в различных регионах РФ и впервые прозвучало краткое название исследования — ЭССЕ-РФ.

НМИЦ ТПМ осуществлял организационно-методическую поддержку 7 регионов — Ивановская, Волгоградская, Вологодская и Тюменская области; Красноярский и Приморский края и республика Северная Осетия (Алания); НМИЦ имени В. А. Алмазова Минздрава России — 3 регионов — города Санкт-Петербург, Самара и Оренбург. В зоне ответственности НМИЦ кардиологии было 2 регио-

на (Воронежская и Томская области). Организационно-методическая поддержка включала: закупки единого комплекта оборудования и расходных материалов, финансирование исследования; обучение команды исследователей каждого региона с последующими мониторинговыми визитами; централизованный сбор биообразцов и формирование единой базы данных [9].

В исследовании ЭССЕ-РФ в 2012-2014гг принимали участие 13 регионов РФ (включая присоединившуюся Кемеровскую область), которые использовали единый протокол проведения исследования, биохимические показатели определяли централи-

зовано в Федеральных центрах с использованием одинакового оборудования и набора реактивов. Исследование получило одобрение независимых Этических комитетов трех центров. Все обследуемые подписали информированное согласие.

Уже первые полученные результаты были неожиданны. Оказалось, что распространенность артериальной гипертонии (АГ) в классическом определении — артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или прием антигипертензивных препаратов, стандартизованная по евростандарту, возросла до 44% по сравнению с предыдущими годами (рисунок 1) [10]. В 2017г в ЭССЕ-РФ-2 были получены схожие результаты — 45,2% [11]. И в том, и в другом исследовании отмечался значительный рост этого показателя у мужчин при низком охвате лечением и неудовлетворительном контроле АД.

Возможной причиной этого подъема АД можно считать увеличение распространённости ожирения, регистрирующегося у каждого четвертого мужчины — 26,7% мужчин трудоспособного возраста имеют лишний вес [12].

Нельзя не отметить факт снижения курения в мужской когорте обследуемых, при этом следует отметить, что было выявлено не только снижение частоты курения, но и снижение частоты закуривания или частоты некурения (рисунок 2). Молодые мужчины стали чаще отказываться от курения, чего нельзя сказать о молодых женщинах [13].

После окончания одномоментного исследования в каждом центре сформировались научные направления, сфера приоритетного научного направления и аналитическая траектория.

Для НМИЦ ТПМ характерны работы, содержащие материалы по следующим аналитическим траекториям:

1. Распространённость традиционных ФР и их взаимосвязи с социально-экономическими ФР в различных регионах страны

При этом характеристика регионов занимает одно из первых мест, поскольку позволяет определить конкретные проблемы со здоровьем населения и предложить конкретные решения.

2. Улучшение стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) с использованием новейших биомаркеров

Биомаркеры занимают в настоящее время существенную позицию в реклассификации ССР на индивидуальном и на популяционном уровнях. Изучена распространенность и ассоциации высокочувствительного С-реактивного белка и мочевой кислоты [14]. Впервые показана распространенность повышенного уровня липопротеида(а) в популяции трудоспособного возраста и ассоциации с ССЗ [15]; рассмотрена роль высокочувствительного тропонина I в формировании ССР на популяционном уровне [16]. Изучаются новые маркеры по электрокардиограмме [17].

3. Поведенческие ФР и приверженность ЗОЖ

До настоящего времени в РФ проводились единичные исследования, в которых изучались поведенческие привычки. Благодаря полученным данным в РФ впервые предложен показатель (индекс): “Доля лиц, приверженных ЗОЖ”. Данный индекс является условной характеристикой ЗОЖ и включает в себя следующие индикаторы/компоненты: отсутствие курения, потребление овощей и фруктов ежедневно не < 400 г, адекватную физическую активность (не < 150 мин умеренной или 75 мин/нед. интенсивной физической нагрузки), нормальное (не $> 5,0$ г/сут.) потребление соли, употребление алкоголя не > 168 г/нед. чистого этанола для мужчин и не > 84 г/нед. — для женщин [18]. Индекс внедрен в деятельность Росстата в качестве обязательного индикатора оценки здоровья в проводящихся исследованиях.

4. Изучение особенностей развития и прогрессирования атеросклероза различной локализации

На выборке из населения Иваново выполнено субисследование исследования ЭССЕ-РФ — АТЕРОГЕН-Иваново (Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в т.ч. с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска). В рамках субисследования были изучены ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Впервые представлена распространенность периферического атеросклероза в популяции среднего возраста [19].

5. Распространенность семейной гиперхолестеринемии

Осуществляется оценка распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах РФ [20]. На основе популяционных данных была сформирована и внедрена в практическое здравоохранение концепция профилактики аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний.

6. Разработка полигенных шкал риска развития ХНИЗ (атеросклероза, АГ, СД, ожирения, остеопороза и др.) [21-23].

7. Сравнительная характеристика ФР остеопороза и атеросклероза

Были выявлены дополнительные факторы, ассоциированные с суммарным риском по шкалам SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool — шкала оценки 10-летней вероятности остеопорозных переломов) среди городского населения РФ [24].

В НМИЦ им. В.А. Алмазова разрабатывались следующие научные направления:

1. Распространенность и ассоциация с ФР субклинического поражения артерий

В популяции жителей Санкт-Петербурга отмечалась невысокая распространенность субклинического поражения артерий по данным различных

методов его диагностики. Маркеры субклинического поражения артерий слабо коррелировали между собой, что не позволяет считать их взаимозаменяемыми методами диагностики. Главными детерминантами субклинических сосудистых изменений являлись возраст и АГ вне зависимости от пола.

2. Распространенность поведенческих ФР ССЗ и их взаимосвязь с социально-экономическими, биологическими ФР и психоэмоциональным статусом

В случайной выборке жителей Санкт-Петербурга зарегистрирована высокая распространенность дислипидемии, ожирения, АГ и гипергликемии, а также курения. Мужской пол, молодой возраст, низкий доход, отсутствие высшего образования и тревожно-депрессивные расстройства являются основными факторами, определяющими профиль поведенческих и биологических ФР.

3. Кардиометаболические и молекулярно-генетические детерминанты предгипертензии у субъектов в популяционной выборке РФ

У трети обследованных жителей РФ в возрасте 25-64 лет зарегистрирована предгипертензия со значимо более высокой распространенностью среди мужчин. Помимо мужского пола и старшего возраста вероятность развития предгипертензии ассоциирована с ожирением и метаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией). Распространенность негативных поведенческих ФР выше у участников с предгипертензией по сравнению с группой оптимального и нормального АД, особое внимание, по-прежнему, следует обращать на избыточное потребление соли.

4. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции

В российской популяции подтверждена ассоциация между аллелем риска rs9939609 гена *FTO* с развитием абдоминального ожирения, а также между аллелем риска rs1225537 гена *TCF7L2* с развитием гипергликемии. Показано различное сочетание между собой компонентов метаболического синдрома в группе мужчин и женщин у носителей аллелей риска rs9939609 гена *FTO* и rs1225537 гена *TCF7L2*.

5. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип

Исходно значимо более высокие уровни АД, инсулинорезистентности, липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты, а также рост уровня глюкозы с течением времени ассоциировались с трансформацией метаболически здорового в нездоровый фенотип у лиц с ожирением через 6,5 лет наблюдения. У всех лиц с фенотипом метаболически здорового ожирения происходило значимое увеличение окружности талии в динамике, сопровождаясь увеличением индекса массы тела только у лиц, перешедших в категорию метаболического нездоровья.

6. Концепция преждевременного и “супернормального” сосудистого старения — распространенность и детерминанты на популяционном уровне

На популяционном уровне феномен преждевременного старения встречается в 16-19% и “супернормальное” старение сосудов в 10% случаев без значимого гендерного преобладания. АГ, ожирение и метаболические факторы являются определяющими факторами, вызывающими старение с наличием возрастных особенностей сохранения идеального состояния сосудов. Результаты данного исследования в российской популяции подчеркивают важность оценки состояния сосудистой стенки с применением различных методов определения сосудистой жесткости и с учетом возраста, уровня АД и метаболического профиля.

7. Взаимосвязь нарушений дыхания во сне с ССР

Результаты оценки жалоб на наличие храпа и апноэ в исследовании ЭССЕ-РФ выявили высокую частоту жалоб на храп в общей популяции с превалированием среди мужчин. С возрастом увеличивается частота храпа и апноэ. Общими ФР для храпа и апноэ являются мужской пол, индекс массы тела, старший возраст, злоупотребление алкоголем. Основные ФР и заболевания сердечно-сосудистой системы коморбидны с нарушениями дыхания во сне. Сонливость была основным измеряемым по опросникам симптомом, встречаемость которого повышалась при жалобах на храп и на апноэ. Различия по частоте ФР ССЗ среди жалующихся на храп или апноэ свидетельствует об их значительной субъективности.

Специалисты НМИЦ кардиологии изучают следующие проблемы:

1. Распространенность ФР у пациентов с АГ, предгипертензии, в первую очередь метаболических, в различных возрастных группах изучаемой выборки российской популяции. Впервые на большой выборке получены объективные данные о распространенности основных ФР ССЗ у больных АГ, включая ожирение и метаболические нарушения, получивших особую актуальность в последние десятилетия [25].

2. Распространенность ожирения, метаболического синдрома, СД, в т.ч. среди лиц с повышенным уровнем АД. Исследователи подробно проанализировали распространенность различных форм ожирения и связь абдоминального ожирения (АО) с социально-экономическим статусом респондентов. Распространенность АО в РФ составила 55%, тогда как доля лиц с ожирением, определяемым по индексу массы тела, была значительно ниже (33,4%). Была выявлена обратная связь между АО и курением ($p < 0,0001$) [26].

Была проведена оценка истинной распространенности СД в России, в т.ч. среди больных АГ. Исследование показало высокую распростра-

ненность СД в обследованной популяции. Распространенность СД среди больных АГ составляла ~14%, а впервые выявленный СД среди лиц с АГ регистрировался в 5,2% случаев. По-видимому, сам факт диспансерного наблюдения больных АГ дает возможность оценить показатели углеводного обмена и выявить СД [27]. Полученные данные о плохо контролируемой АГ, высокой частоте АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями, включая СД и поражение почек, свидетельствуют о недостаточной информационно-просветительской работе, как среди населения в целом, так и среди больных АГ.

3. Распространенность протромботических состояний с использованием традиционных и новых маркеров (ТромбоПас)

Специалистами НМИЦ кардиологии впервые проведен анализ коагулологических ФР ССЗ (фибриногена, D-димера и глобального показателя, характеризующего антикоагулянтную функцию системы протеина С — ТромбоПас) в популяции взрослого населения г. Томска и их взаимосвязи с основными демографическими и клиническими характеристиками [26]. Показано, что наличие хотя бы одного из маркеров гиперкоагуляции, к которым относили уровень фибриногена >3,7 г/л, D-димера — 500 нг/мл, а индекс ингибирования образования тромбина в тесте ТромбоПас (PIC1%) ≤84%, выявлено у 55,4% обследованных. Исследование показало высокий риск тромботических осложнений ССЗ в исследованной выборке, что обосновывает целесообразность разработки адекватных методов их профилактики.

4. Изучение распространенности атеросклеротического поражения и жесткости артерий методами объемной сфигмографии, дуплексного сканирования и др. в различных популяциях (у лиц с повышенным уровнем АД и с нормотонзией)

В рамках ЭССЕ-РФ было проведено оригинальное исследование состояния сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии в популяции взрослого населения РФ на примере жителей г. Томска. Впервые для жителей России были получены референсные значения показателей жесткости: для сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI (cardio-ankle vascular index,) и аортально-лодыжечной скорости пульсовой волны, которые продемонстрировали существенную зависимость от возраста. В обследованной выборке повышенная жесткость артерий (с учетом полученных возрастных референсных значений в виде 90-го перцентиля) по показателю аортально-лодыжечной скорости пульсовой волны выявлялась у 37,8% обследованных, по показателю CAVI — у 16,6%. Показана высокая частота выявления повышенной жесткости артериальной стенки среди пациентов с АГ. Исследование подтвердило высокий потенци-

ал метода объемной сфигмографии в решении задач выявления бессимптомного поражения стенки магистральных сосудов и дало первую оценку распространенности нарушений, выявляемых этим методом [28].

5. Распространенность поражения почек у лиц с АГ, ожирением и СД

Благодаря ЭССЕ-РФ были получены отсутствующие ранее данные о распространенности нарушений функции почек в российской популяции 24-65 лет, включая лиц с АГ. Нарушения функции почек оценивались на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКФ-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). В обследованной выборке распространенность нарушения функции почек составила 26,5%. Наиболее неблагоприятной была ситуация у лиц с АГ, распространенность выраженного снижения СКФ у них была в 2 раза выше по сравнению с лицами без АГ. Кроме того, были получены данные о недостаточном контроле АД среди лиц с АГ и нарушенной функцией почек. У половины лиц с повышенным АД и сниженной функцией почек антигипертензивная терапия не проводилась, что является крайне неблагоприятным фактом, и свидетельствует о недостаточном охвате диспансерным наблюдением этой категории больных [29].

Дальнейшее расширение географии ЭССЕ-РФ проводилось уже в НМИЦ ТПМ в рамках исследования ЭССЕ-РФ-2, включившего представительные выборки из населения четырех регионов (Омская, Рязанская области, Республика Карелия и Краснодарский край). В протокол ЭССЕ-РФ-2 были внесены изменения, затронувшие некоторые модули вопросника, в перечень лабораторных показателей добавлены печеночные биомаркеры. Таким образом, сейчас в ЭССЕ-РФ входят 17 центров РФ, в составе которых >26 тыс. мужчин и женщин 20-64 лет.

Важнейшей работой, выполняемой при координации НМИЦ ТПМ, является проспективное наблюдение за жизненным статусом когорты, включившей в себя лиц, обследованных в рамках ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2. На основании данных о фатальных и нефатальных событиях выполняется анализ ФР в связи с общей и сердечно-сосудистой смертностью в РФ.

В настоящее время проводится следующее исследование — ЭССЕ-РФ-3. Его отличием стал беспрецедентный объем выборки (30 центров, 60 тыс. человек в возрасте 35-74 лет). Использование современных технологий взятия образцов для непосредственного и отдаленного определения биомаркеров и хранения их в Биобанке НМИЦ ТПМ позволяет проводить последовательное изучение роли биологического материала независимо от времени

взятия крови. Вопросник расширен за счёт внесения модулей о когнитивной функции, COVID-19 (*COroNa Vlrus Disease 2019*) и оценке территории, находящейся в шаговой доступности. В перечень изучаемых биохимических показателей вошли липидный профиль, глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок, креатинин, печеночные пробы и фибриноген.

Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ богато по объему включенного материала. Уже подготовлены кандидатские и докторские диссертации, множество статей, опубликованных в высокорейтинговых отечественных и зарубежных журналах, сделано множество докладов на международных и российских конференциях. Изучение эпидемиологии биомаркеров становится обязательной частью эпидемиологических исследований как основы для перехода к персонализированной медицине. Исследование представляется неиссякаемым, но, к сожалению, является практически единственным источником информации о профиле ФР ХНИЗ в стране.

Исследование ЭССЕ-РФ выполнялось, как правило, под руководством специалистов медицинских университетов, научных центров и областных кардиодиспансеров, иначе говоря, не только специалистов в эпидемиологии неинфекционных заболеваний, но в большинстве случаев — клинических дисциплин. Центрам-участникам были выданы свидетельства, удостоверяющие их участие в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ.

В заключение хотелось бы отметить, что эпидемиологические исследования являются важнейшим научным инструментом оценки распространенности заболеваний, их ФР, а также прогнозирования. На основании полученных данных системой здравоохранения и медицинским сообществом определяются приоритеты, разрабатываются стратегии (популяционная и стратегия высокого риска), для их реализации создается нормативно-правовая база.

Литература/References

1. WHO. First Global Ministerial Conference on Healthy Lifestyles and NCD Control — About the conference [Electronic resource]. 2011. URL: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2011/04/first-global-ministerial-conference-on-healthy-lifestyles-and-ncd-control/about-the-conference> (дата доступа: 12.07.2021).
2. Vladimir Putin's speech at the first global ministerial conference [Electronic resource]. (In Russ.) Выступление В.В. Путина на первой глобальной министерской конференции [Электронный ресурс]. <https://ria.ru/20100913/275198820.html> (дата доступа: 10.07.2021).
3. United Nations. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. [Electronic resource]. 2012. URL: <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2011/04/first-global-ministerial-conference-on-healthy-lifestyles-and-ncd-control> (дата доступа: 10.07.2021).
4. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). BMC Public Health. 2009;9(1):1-16.
5. Oshchepkova YeV. Federal special program "Prevention and treatment of arterial hypertension in the Russian Federation: 5-year results of its implementation". (2002-2006). Atmosphere. Cardiology news. 2007;1:23-6. (In Russ.) Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации" (2002-2006). Атмосфера. Новости кардиологии. 2007;1:23-6.
6. Urazalina SZh, Rogoza AN, Balakhonova TV, et al. Interrelation of "vascular" age with indicators of subclinical atherosclerotic

Ограничения исследования ЭССЕ-РФ. В исследование ЭССЕ-РФ включены данные обследования представительных выборок населения 25-64 лет 13 субъектов РФ, 4 субъектов РФ в исследование ЭССЕ-РФ-2. В число обследованных не вошли тяжёлые больные, т.к. сбор данных на дому не был предусмотрен. Кроме того, не вошли лица, ведущие асоциальный образ жизни.

Благодарности. Авторы благодарят организаторов и экспертов проекта: внесших большой вклад в разработку проекта: **Москва:** Балахонова Т.В., Деев А.Д., Добровольский А.Б., Доценко А.Н., Еганян Р.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Концева А.В., Мамедов М.Н., Масенко В.П., Метельская В.А., Мешков А.Н., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Ощепкова Е.В., Панченко Е.П., Потемкина Р.А. Пустеленин А.В., Рогоза А.Н., Рябыкина Г.В., Скрипникова И.А., Титов В.Н., Ткачева О.Н., Худяков М.Б. **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И., Костарева А.А.

Благодарности **руководителям и ответственным исполнителям в регионах России**, без которых невозможно было бы проведение исследования: **Владикавказ (Северная Осетия — Алания):** Гутнова С.К., Тогузова З.А., Толпаров Г.В.; **Владивосток:** Невзорова В.А., Кулакова Н.В.; **Волгоград:** Недогода С.В., Чумачек Е.В.; **Вологда:** Ильин В.А., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Калачикова О.Н.; **Воронеж:** Фурменко Г.И., Минаков Э.В.; **Иваново:** Назарова О.А., Белова О.А., Романчук С.В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М.; **Оренбург:** Либис Р.А., Исаева Е.Н.; **Самара:** Дупляков Д.В., Гудкова С.А.; **Санкт-Петербург:** Конради А.О., Ротарь О.П.; **Томск:** Карпов Р.С., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Медведева И.В., Шава В.П., Ефанов А.Ю.

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

- lesions of the arterial wall in women with low and moderate cardiovascular risk according to the "SCORE" scale. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2010;9(5):271-6. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Порога А.Н., Балахонова Т.В. и др. Взаимосвязь "сосудистого" возраста с показателями субклинического атеросклеротического поражения артериальной стенки у женщин с низки и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале "SCORE" Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010; 9(5):271-6.
7. Rotar OP, Trifonova EA, Korostovtseva LS, et al. Adaptation to professional stress and metabolic syndrome in the bank employees. *Arterial Hypertension*. 2011;17(1):25-33. (In Russ.) Ротарь О.П., Трифонова Е.А., Коростовцева Л.С. и др. Адаптация к профессиональному стрессу и риск метаболического синдрома у работников банка. Артериальная гипертензия. 2011;17(1):25-33. doi:10.18705/1607-419X-2011-1.
8. Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(2):55-62. (In Russ.) Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012;17(2):55-62.
9. 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;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.
10. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
11. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
12. Kontsevaya A, Shalnova S, Deev A, et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes. Facts*. Karger Publishers. 2019;12(1):103-14. doi:10.1159/000493885.
13. Balanova IuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2015;18(6):47-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015;18(6):47-52. doi:10.17116/profmed201518647-52.
14. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4399. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399.
15. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, et al. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612-21. (In Russ.) Шальнова С.А., Езов М.В., Метельская В.А. и др. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):612-21. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621.
16. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. 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.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. 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.
17. Muromtseva GA, Vilkov VG, Shalnova SA, et al. The prevalence of wide QRS complex (≥ 110 ms) among the population, depending on sex, age and place of residence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3478. (In Russ.) Муромцева Г.А., Вилков В.Г., Шальнова С.А. и др. Распространенность удлиненного QRS (≥ 110 мс) среди населения в зависимости от пола, возраста и места проживания. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3478. doi:10.15829/1560-4071-2020-3478.
18. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
19. Meshkov AN, Boytsov SA, Ershova AI, et al. The ATHEROGEN-IVANOVO trial "Investigation of the specific features of the development and progression of ATHEROsclerosis at various sites, including those with a view to the GENetic and epigenetic cardiovascular risk factors — the ESSE-IVANOVO substudy" — design, bioinformation analysis algorithms, and exome sequencing results in pilot group patients. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2013;16(6):11-20. (In Russ.) Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО "Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО" — дизайн, алгоритм. Профилактическая медицина. 2013;16(6):11-20.

20. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. on behalf of the FH-ESSE-RF Investigators. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *J Personalized Medicine*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
21. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
22. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
23. Kiseleva A, Klimushina M, Sotnikova E, et al. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020;13:679-86. doi:10.2147/PGPM.S278806.
24. Myagkova MA, Skripnikova IA, Kosmatova OV, et al. Associations of absolute risk of osteoporotic fractures (FRAX®) and total cardiovascular risk (SCORE) in urban population of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):108-116. (In Russ.) Мягова М.А., Скрипникова И.А., Косматова О.В. и др. Ассоциации абсолютного риска остеопорозных переломов (FRAX®) и суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) среди городского населения Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):108-116. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-108-116.
25. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. 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.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12.
26. Zhernakova YV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
27. Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study — ESSE-RF. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(10):14-22. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14-22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22.
28. Dobrovolsky AB, Titaeva EV, Yarovaya EB, et al. Coagulologic risk factors of heart disease in the adult population of Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2013;10(4):50-4. (In Russ.) Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б. Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска. *Системные гипертензии*. 2013;10(4):50-4. doi: 10.26442/SG28986.
29. Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Долгушева Ю.А. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19-24. doi:10.26442/SG29093.

Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований

Покровская М.С.¹, Борисова А.А.¹, Метельская В.А.¹, Ефимова И.А.¹, Долудин Ю.В.¹, Козлова В.А.¹, Серебрянская З.З.¹, Баланова Ю.А.¹, Мешков А.Н.¹, Пустеленин А.В.², Имаева А.Э.¹, Шальнова С.А.¹, Концевая А.В.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Успех и качество проведения крупномасштабных эпидемиологических исследований полностью зависят от качества используемого биоматериала. Поэтому повышенное внимание при организации исследования ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование) было уделено разработке методологии сбора, обработки и дальнейшей транспортировки биологических образцов и ассоциированных с ними клинических и антропометрических данных участников из региональных пунктов сбора в Биобанк.

Цель. Разработка методологии сбора биоматериала высокого качества в рамках проведения беспрецедентного крупномасштабного эпидемиологического исследования, предполагающего взятие, обработку, замораживание образцов крови и ее производных (сыворотка, плазма) в регионах, транспортировку полученных биобразцов и их размещение на ответственное хранение в Биобанк ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

Материал и методы. Для проведения исследования ЭССЕ-РФ-3 разработан дизайн исследования, согласно которому во всех участвующих регионах запланирован сбор образцов венозной крови в суммарном объеме 29,5 мл от каждого участника с целью получения и хранения образцов цельной крови, сыворотки и двух видов плазмы крови.

Результаты. На основе международных стандартов биобанкирования, этических норм, опыта проведения проектов ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 и анализа данных литературы разработан протокол биобанкирования образцов крови и ее производных. Определены тип и количество получаемых в результате обработки крови аликвот сыворотки и плазмы, необходимый стандартный набор технических средств и расходных материалов, требования к логистике

биоматериала; разработаны обучающие материалы для исполнителей в регионах и необходимое программное обеспечение. К началу августа 2021г по проекту ЭССЕ-РФ-3 в соответствии с разработанной методологией (регламентом) собрано, обработано и помещено на хранение 180 тыс. образцов цельной крови, сыворотки и плазмы крови от более чем 23 тыс. участников из 28 регионов РФ.

Заключение. Проведенная работа позволила оценить и подтвердить соответствие разработанного протокола биобанкирования требованиям в отношении качества получаемых биобразцов и ассоциированных с ними данных, однако в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции к августу 2021г работа Биобанка не достигла максимальной производительности, прогнозируемой для проекта ЭССЕ-РФ-3.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, эпидемиологические исследования, ЭССЕ-РФ-3.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/06-2021

Рецензия получена 21/07-2021

Принята к публикации 05/08-2021



Для цитирования: Покровская М.С., Борисова А.А., Метельская В.А., Ефимова И.А., Долудин Ю.В., Козлова В.А., Серебрянская З.З., Баланова Ю.А., Мешков А.Н., Пустеленин А.В., Имаева А.Э., Шальнова С.А., Концевая А.В., Драпкина О.М. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mpokrovskaya@gnicpm.ru

Тел.: +7 (965) 225-55-27

[Покровская М.С.* — в.н.с., руководитель лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Борисова А.А. — ведущий инженер лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Метельская В.А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ефимова И.А. — ведущий эксперт лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3081-8415, Долудин Ю.В. — н.с. лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-0554-9911, Козлова В.А. — м.н.с. “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3843-6980, Серебрянская З.З. — лаборант лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-8691-1395, Баланова Ю.А. — в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8011-2798, Мешков А.Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Пустеленин А.В. — начальник отдела информационных технологий и связи, ORCID: 0000-0003-3150-5194, Имаева А.Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, 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].

Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies

Pokrovskaya M. S.¹, Borisova A. L.¹, Metelskaya V. A.¹, Efimova I. A.¹, Doludin Yu. V.¹, Kozlova V. A.¹, Serebryanskaya Z. Z.¹, Balanova Yu. A.¹, Meshkov A. N.¹, Pustelenin A. V.², Imaeva A. E.¹, Shalnova S. A.¹, Kontsevaya A. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The success and quality of large-scale epidemiological studies depends entirely on biomaterial quality. Therefore, when arranging the third Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF-3) study, increased attention was paid to specifics of collection, processing and further transportation of biological samples and related clinical and anthropometric data of participants from regional collection centers to Biobank.

Aim. To develop a methodology for collection of high-quality biomaterials within the large-scale epidemiological study, involving the sampling, processing, freezing of blood and its derivatives (serum, plasma) in the regions, followed by transportation and storage of obtained biomaterial in the Biobank of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow).

Material and methods. To conduct the ESSE-RF-3 study, a design was developed, according to which the collection of venous blood samples in a total volume of 29,5 ml from each participant is planned in all participating regions in order to obtain and store samples of whole blood, serum and two types of plasma.

Results. On the basis of international biobanking standards, ethical norms, experience from ESSE-RF and ESSE-RF-2, and literature data, a protocol for biobanking of blood and its derivatives was developed. The type and number of serum and plasma aliquots obtained, the required standard technical means and consumables, as well as logistic biomaterial requirements were determined. Training programs for regional participants were developed. By the beginning of August 2021, 180 thousand samples of whole blood, serum and plasma from more than 23 thousand participants from 28 Russian regions were collected, processed and stored.

Conclusion. The presented work made it possible to assess and confirm the compliance of developed biobanking protocol with

quality requirements. However, due to the coronavirus disease 2019 pandemic, by August 2021, the Biobank did not reach the maximum effectiveness predicted for the ESSE-RF-3 project.

Keywords: biobank, biobanking, epidemiological studies, ESSE-RF-3.

Relationships and Activities: none.

Pokrovskaya M. S.* ORCID: 0000-0001-6985-7131, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Doludin Yu. V. ORCID: 0000-0002-0554-9911, Kozlova V. A. ORCID: 0000-0002-3843-6980, Serebryanskaya Z. Z. ORCID: 0000-0002-8691-1395, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Pustelenin A. V. ORCID: 0000-0003-3150-5194, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: mpokrovskaya@gnicpm.ru

Received: 21/06-2021

Revision Received: 21/07-2021

Accepted: 05/08-2021

For citation: Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Metelskaya V. A., Efimova I. A., Doludin Yu. V., Kozlova V. A., Serebryanskaya Z. Z., Balanova Yu. A., Meshkov A. N., Pustelenin A. V., Imaeva A. E., Shalnova S. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2958

ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НМИЦ ТПМ — Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Введение

Исследование ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование) — третий этап уникального крупномасштабного исследовательского проекта, посвященного изучению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах РФ [1]. В рамках этого этапа проекта запланировано и выполняется обследование представительных выборок мужчин и женщин 25–64 лет (n=60 тыс.), проживающих в 30 регионах РФ с различными климато-географическими характеристиками. Формирование выборок осуществлялось по территориальному принципу на базе региональных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) по методу Киша [2].

ЭССЕ-РФ-3 — эпидемиологическое исследование, изучающее распространенность факторов

риска хронических неинфекционных заболеваний в масштабе страны. Такие исследования, выполняемые на регулярной основе, позволяют создать систему мониторинга состояния здоровья населения РФ.

Исследование ЭССЕ-РФ-3 состоит из 3 этапов: 1) заполнение вопросника, 2) проведение инструментальных исследований и 3) выполнение лабораторных измерений. Включение в исследование ряда биохимических показателей позволяет проанализировать их ассоциации с социально-демографическими и клиническими характеристиками обследованных лиц. Лабораторные исследования запланировано выполнять централизованно в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ). Для этого было необходимо провести взятие крови и пробоподго-

товку в регионах, а затем транспортировать биобразцы в Биобанк НМИЦ ТПМ. Очевидно, что успех подобного масштабного научного исследования полностью зависит от качества используемого биоматериала. Поэтому повышенное внимание при организации третьего этапа исследования было уделено разработке методологии проведения сбора, обработки и дальнейшей транспортировки биологических образцов и ассоциированных с ними клинических и антропометрических данных участников из региональных пунктов сбора в Биобанк НМИЦ ТПМ.

Биобанком называется коллекция биологического материала и сопутствующей информации, хранящаяся в организованной системе, которая может быть использована в популяционных и клинических исследованиях в настоящий момент или в будущем [3, 4]. Ключевым отличием биобанка от исследовательских коллекций является обеспечение ответственного безопасного хранения биоматериала, строгое соблюдение этических требований и стандартов проведения процедур сбора, обработки, транспортировки и хранения биологических образцов, а также наличие ассоциированных с ними данных пациентов/доноров.

Роль биобанка в организации эпидемиологических исследований трудно переоценить. Использование в научно-исследовательской деятельности биоматериала, собранного, обработанного и хранящегося по единым правилам и стандартам, является гарантией достоверности, воспроизводимости и высокого качества получаемых результатов в текущих и будущих научно-медицинских исследованиях [5, 6].

Наиболее известным и ярким примером организации и проведения крупномасштабного сбора и долгосрочного хранения биобразцов и ассоциированных с ними данных является биобанк Великобритании (UK Biobank) [7, 8], собравший в течение 4-х лет образцы крови, мочи и слюны от 500 тыс. британцев в возрасте 40-69 лет. Уникальность проекта заключается в максимальной полноте и доступности данных, ассоциированных с биобразцами, для ученых по всему миру.

Биобанк НМИЦ ТПМ. Для проведения запланированных лабораторных исследований в рамках проекта ЭССЕ-РФ-3, а также для долгосрочного ответственного хранения и обеспечения высокого качества биобразцов и ассоциированных с ними данных, собранных в региональных пунктах, биоматериал транспортируют в Биобанк НМИЦ ТПМ, организованный и функционирующий согласно требованиям международных стандартов.

Образованный в 2014г Биобанк НМИЦ ТПМ является центром систематического сбора и ответственного хранения коллекций биологических образцов высокого качества и ассоциированной

с ними клинической и лабораторной информации для обеспечения ведения научной работы в рамках крупномасштабных эпидемиологических проектов, а также других исследовательских проектов, проводимых научными подразделениями НМИЦ ТПМ. Качество получаемых и хранимых биобразцов и ассоциированных с ними данных подтверждается международным сертификатом качества по стандарту ISO 9001:2015, полученным нашим Биобанком. К началу проведения ЭССЕ-РФ-3 в Биобанке уже хранился собранный в ходе первого и второго этапов эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ биоматериал (>20 тыс. чел.) из 12 регионов РФ, а также образцы цельной крови, сыворотки и плазмы крови из 33 исследовательских проектов научных подразделений НМИЦ ТПМ. На август 2021г общее количество биобразцов составляет >459 тыс.

Сотрудниками Биобанка накоплен большой опыт организации биобанкирования образцов крови и ее производных в рамках проведения масштабных эпидемиологических исследований (ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2), что позволило в кратчайшие сроки разработать усовершенствованную методологию сбора и транспортировки биоматериала для гораздо более крупномасштабного этапа проекта.

Безопасное хранение полученных биобразцов в Биобанке обеспечивается современным оборудованием, включающим низкотемпературные морозильные камеры, автоматизированную систему непрерывного мониторинга параметров среды, бесперебойное электроснабжение, программное обеспечение, позволяющее систематизировано и безопасно хранить большой объем данных, ассоциированных с биобразцами. Качество получаемых и хранимых биобразцов и ассоциированных с ними данных подтверждается международным сертификатом качества по стандарту ISO 9001:2015 “Quality management systems — Requirements”.

В рамках подготовки к исследованию ЭССЕ-РФ-3 проведено проектирование и ввод в эксплуатацию новых помещений Биобанка, предназначенных для хранения биоматериала и организованных в соответствии с передовым мировым опытом в этой области.

Соблюдение этических требований достигается путем подписания участником исследования добровольного информированного согласия, утвержденного Этическим комитетом НМИЦ ТПМ, и деперсонализации личных данных.

Цель исследования — разработка методологии сбора биоматериала высокого качества в рамках проведения беспрецедентного крупномасштабного эпидемиологического исследования, предполагающего взятие, обработку, замораживание образцов крови и ее производных (сыворотка, плазма) в регионах, транспортировку полученных биобразцов

Таблица 1

Тип и количество алиquot, получаемых в ЭССЕ-РФ-3

№ п/п	Вариант алиquotирования	Вид биоматериала Наименование и количество первичных пробирок с кровью от одного участника для биобанкирования	Количество и объем алиquot от одного участника
1	8 алиquot	Сыворотка крови (S) 1 пробирка с желтой крышкой 8,0 мл	2 алиquotы по 1,0 мл + 2 алиquotы по 0,5 мл
		Плазма крови цитратная (РК) 1 пробирка с голубой крышкой 4,5 мл	2 алиquotы по 1,0 мл
		Плазма крови с ЭДТА (РЕ) 2 пробирки с фиолетовой крышкой 4,0 мл	1 алиquota 1,0 мл + 1 алиquota 0,5 мл Клеточный осадок
		Цельная кровь (К) 1 пробирка с фиолетовой крышкой 9,0 мл	1 алиquota для выделения ДНК
2	8 алиquot + алиquota для определения HbA _{1c}	Сыворотка крови (S) 1 пробирка с желтой крышкой 8,0 мл	2 алиquotы по 1,0 мл + 2 алиquotы по 0,5 мл
		Плазма крови цитратная (РК) 1 пробирка с голубой крышкой 4,5 мл	2 алиquotы по 1,0 мл
		Плазма крови с ЭДТА (РЕ) 2 пробирки с фиолетовой крышкой 4,0 мл	1 алиquota 1,0 мл + 1 алиquota 0,5 мл Клеточный осадок
		Цельная кровь (К) 1 пробирка с фиолетовой крышкой 9,0 мл	1 алиquota для выделения ДНК
		Цельная кровь (К) 1 пробирка с фиолетовой крышкой 2,0 мл	1 алиquota для определения HbA _{1c}
3	12 алиquot	Сыворотка крови (S) 1 пробирка с желтой крышкой 8,0 мл	6 алиquot по 0,5 мл
		Плазма крови цитратная (РК) 1 пробирка с голубой крышкой 4,5 мл	1 алиquota 1,0 мл + 2 алиquotы по 0,5 мл
		Плазма крови с ЭДТА (РЕ) 2 пробирки с фиолетовой крышкой 4,0 мл	3 алиquotы по 0,5 мл Клеточный осадок
		Цельная кровь (К) 1 пробирка с фиолетовой крышкой 9,0 мл	1 алиquota для выделения ДНК

Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

и их размещение на ответственное хранение в Биобанк НМИЦ ТПМ.

Материал и методы

Для проведения сбора биоматериала согласно протоколу исследования ЭССЕ-РФ-3 на основе международных стандартов биобанкирования, этических норм, опыта проведения проектов ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 и анализа литературных данных [9-13] сотрудниками Биобанка НМИЦ ТПМ разработан дизайн сбора образцов венозной крови в суммарном объеме 29,5 мл от каждого участника с целью получения и хранения образцов цельной крови, сыворотки и двух видов плазмы крови во всех участвующих в исследовании регионах по единому регламенту.

В дизайне определены тип и количество получаемых в результате обработки крови алиquot сыворотки и плазмы (таблица 1); расчет был проведен таким образом, чтобы охватить как можно более широкий спектр потенциальных исследований на этом биоматериале в настоящих и будущих проектах. Количество алиquot от каждого участника исследования определяли, исходя из вида и количества запланированных анализов, а также из необходимости соблюдения условия однократного использования биообразца без повторения циклов замораживания/оттаивания. Дополнительно в двенадцати из

тридцати регионов ЭССЕ-РФ-3 в дизайн исследования было включено проведение в регионах анализа уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Для безопасного ответственного хранения биоматериала и информационного сопровождения используются морозильные камеры Биобанка и программа FreezerPRO.

Информированные согласия с идентификационным номером участника вместо персональных данных, подписанные всеми участниками ЭССЕ-РФ-3 в двух экземплярах, хранятся в специальном хранилище Биобанка.

Результаты и обсуждение

Согласно дизайну исследования, разработана методология (пакет протоколов) проведения сбора, обработки, транспортировки и хранения биологических образцов. Стандартные операционные процедуры (СОП), подробно описывают процессы сбора, обработки биоматериала, регистрацию в программе ввода данных, температурные режимы и сроки выдержки биообразцов до обработки и во время хранения, подготовки биоматериала к транспортировке в Биобанк, а также процессы экспорта данных из программы и формы, которые необходимо заполнять с целью формирования базы данных. Созданы платформа и программа для регистрации

биообразцов и формирования базы данных. Строгое соблюдение данного регламента и использование разработанного программного обеспечения соответствует стандартам биобанкирования и обеспечивает высокое качество получаемого биоматериала и информационного сопровождения.

Для всех регионов, принимающих участие в исследовании, был определен стандартный набор оборудования и расходных материалов, необходимых для получения биообразцов. Применение такого подхода снижает риски влияния технических характеристик и настроек различного оборудования на качество биообразцов. Например, при использовании морозильных камер разного температурного режима может различаться время замораживания образца, тогда как использование единого набора оборудования и расходных материалов позволяет организовать работу по единому стандарту, включающему СОП по каждому из этапов и видеоинструкции.

Стандартный набор оборудования и расходных материалов для каждого пункта сбора, обработки и временного хранения биообразцов от участников исследования включает: центрифугу лабораторную (среднескоростную с охлаждением), морозильную камеру с температурой хранения -25°C , компьютер с предустановленным программным обеспечением и доступом к сети Интернет, сканер для считывания штрихкодов, дозаторы переменного объема с одноразовыми наконечниками, вакуумные системы для забора крови, штативы и криопробирки с 2D-штрихкодами.

Ключевым фактором, влияющим на качество биообразцов, наличие, полноту и достоверность сопровождающих его данных, является точность выполнения инструкций. Сотрудниками Биобанка был разработан пакет демонстрационных материалов, включающий инструкцию, презентацию и видеофильм, подробно описывающие все действия сотрудников региональных ЛПУ, начиная с процедуры получения образцов крови от участников исследования и заканчивая подготовкой биоматериала и сопровождающей документации к транспортировке. В каждом регионе проведено обучение исполнителей проекта с использованием этих материалов. Кроме того, продолжается оперативное регулярное в режиме онлайн консультирование региональных исполнителей по всем возникающим вопросам сбора, пробоподготовки и транспортировки биоматериала по стандартам биобанкирования.

Основные этапы биобанкирования

Процедура сбора биоматериала. К работе с вакуумными системами забора крови допускается только сертифицированный медицинский персонал. Образцы периферической (венозной) крови долж-



Рис. 1 Набор этикеток для первичных пробирок и направления для одного участника.

Рис. 2 Форма направления.

ны собираться в асептических условиях, с использованием стерильных игл и переходников, в маркированные уникальными индексами образцов пробирки типа “BD Vacutainer”.

Участникам исследования необходимо соблюдать ряд общих рекомендаций: накануне взятия крови исключить физические нагрузки, стрессовые ситуации, физиотерапевтические процедуры; прием лекарственных средств (решение об отмене медикаментозного лечения принимает лечащий врач), оральных контрацептивов; употребление спиртных напитков и жирной пищи. Не курить непосредственно перед исследованием в течение 1 ч. В процедурном кабинете ЛПУ осуществляют стандартное взятие крови утром натощак (не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи) в условиях физиологического покоя, из локтевой вены.

Перед процедурой забора крови медицинская сестра подготавливает все необходимое:

1. Отделяет от рулона этикеток этикетки с 6-значным порядковым номером очередного участника (рисунок 1), на которых содержится следующая информация: верхняя строка — название региона, нижняя строка — 6-значный номер участника XXNNNN (XX — номер региона согласно общероссийскому классификатору объектов административно-территориального деления, NNNN — порядковый номер участника) и тип биологического образца, который должен быть получен из данной пробирки (S, PK, K) (таблица 1, рисунок 1).

В набор этикеток для одного участника также входит этикетка для маркировки направления с обозначением BEG.

2. Заполняет направление (рисунок 2): ФИО участника и присвоенный ему уникальный 8-значный идентификационный номер, наклеивает этикетку с 6-значным порядковым номером, записывает время взятия крови.



Рис. 3 Набор первичных пробирок для взятия крови от одного участника исследования.

Уникальный 8-значный идентификационный номер присваивается каждому участнику на начальной стадии исследования при формировании выборки с использованием метода Киша. Однако использование в работе только этого кода создает ряд трудностей в работе медицинских работников ЛПУ, поскольку часть респондентов, попавших в выборку, может отказаться от участия в исследовании, кроме того, участники приходят на сдачу крови непоследовательно по присвоенным идентификационным номерам, что приводит к затруднениям в поиске необходимых этикеток для маркировки пробирок. Чтобы упростить работу медицинских работников дополнительно была введена система 6-значных последовательных номеров, присваиваемых каждому участнику, пришедшему в ЛПУ.

3. Наклеивает этикетки на пробирки для взятия крови: одна пробирка с желтой крышкой на 8,0 мл для получения сыворотки крови (маркировка S), одна — с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) с фиолетовой крышкой на 9,0 мл для получения цельной крови (маркировка K), две — с ЭДТА с фиолетовой крышкой на 4,0 мл для получения цельной крови и плазмы с ЭДТА (маркировка K), одна — с цитратом натрия с голубой крышкой на 4,5 мл для получения плазмы с цитратом натрия (маркировка PK) (рисунок 3).

Этические требования, регламентирующие процесс биобанкирования, не допускают нанесения на пробирки персональных данных участников (ФИО). 8-значный идентификационный номер участника с информационно-регистрационной карты вносится в направление, а на пробирки наклеивают этикетки с 6-значным номером, соответствующим порядковому номеру очередного участника. Порядковый 6-значный номер участника связывается с идентификационным 8-значным в компьютерной программе, используемой

для регистрации биообразцов. Таким образом осуществляется деперсонализация данных. Врачами, ведущими прием участников исследования, заполняются так называемые “переводные таблицы”, в которых содержатся персональные данные участников и соответствующие им идентификационные номера. Ни сотрудники, осуществляющие пробоподготовку биоматериала, ни сотрудники НМИЦ ТПМ, доступа к персональным данным участников не имеют.

Большое значение имеет последовательность забора биоматериала: первыми наполняют пробирки с желтой крышкой, затем — с голубой, и в конце — с фиолетовой. Сразу после взятия крови содержимое пробирок с фиолетовой и голубой крышками осторожно перемешивают, плавно переворачивая пять раз, и ставят в штатив в вертикальном положении. Встряхивание пробирок недопустимо, поскольку может привести к гемолизу образца. Содержимое пробирок с желтыми крышками (не содержащими антикоагулянта) не перемешивают.

По окончании процедуры медсестра проверяет заполненное направление и передает пробирки и направление лаборанту для проведения пробоподготовки.

Пробоподготовка — обработка биологического материала после взятия крови. Процедура пробоподготовки состоит из этапов центрифугирования крови и аликвотирования образцов. Все пробирки центрифугируют через 30 мин после взятия крови. Важно не увеличивать время перед центрифугированием для пробирок с цитратом натрия (с голубыми крышками) для получения плазмы крови для коагулологических исследований. Время до центрифугирования пробирок с желтыми и фиолетовыми крышками может составлять до 1 ч. Пробирки с фиолетовой крышкой объемом 9,0 мл и 4,0 мл, предназначенные для замораживания цельной крови, не центрифугируют.

Пробирки центрифугируют при температуре +4° С со скоростью 1900 g (3260 (об./мин) в течение 15 мин. По окончании процедуры необходимо убедиться, что сыворотка/плазма четко отделена от клеточных компонентов, нет клеточных компонентов над осадком, нет гемолиза или хилеза. При возникновении проблем с отделением сыворотки/плазмы или образованием сгустка проводят повторное центрифугирование. В случае гемолизированной или хилезной сыворотки/плазмы процедуру взятия крови необходимо провести повторно.

Полученные образцы сыворотки и плазмы крови аликвотируют в криопробирки, содержащие заводские уникальные линейные штрих-коды на боковой части и 2D-штрих-коды на дне (рисунок 4). Этот штрих-код криопробирки соединяется с уже введенным в базу данных 8-значным иденти-



Рис. 4 Криопровирки с уникальным 2D-штрихкодом для длительного хранения образцов сыворотки и плазмы крови.

ИНФОРМАЦИЯ О БИООБРАЗЦАХ

ДАТА ЗАБОРА _____ НАЗВАНИЕ РЕГИОНА _____

Номер участника (восьмизначный и шестизначный номера, указанные на «бегунке»)	Время забора крови	Время центри- фугиро- вания	Время заморозки	Цельная кровь (кол-во пробирок)	Осадок (кол-во пробирок)	S (кол-во пробирок)	РЕ (кол-во пробирок)	РК (кол-во пробирок)	Примечание

Ответственный исполнитель _____ / _____
ФИО Подпись

Рис. 5 Форма информационного листа “Информация о биообразцах”.
Примечание: S — сыворотка крови, РЕ — плазма крови с ЭДТА, РК — плазма крови цитратная.

фикационным номером соответствующего участника при сканировании в программу ввода данных по биообразцам “ЭССЕ-РФ-3”. В этих пробирках сыворотка и плазма крови транспортируется и хранится.

Аликвотирование биообразцов из пробирок с желтой, голубой и фиолетовой крышками производится автоматическим дозатором с использованием одноразовых наконечников объемом 100-1000 мкл. При отборе сыворотки и плазмы важно забирать только чистую сыворотку и плазму, не смешивая её с кровяным сгустком и не дотрагиваясь кончиком наконечника до слоя осадка. После аликвотирования каждого типа биообразца наконечник необходимо менять.

При аликвотировании плазмы с ЭДТА из пробирок с фиолетовой крышкой, объемом 4,0 мл, следует оставить над осадком в пробирке слой плазмы

в 1 мм. Эту пробирку с клеточным осадком следует заморозить наряду с двумя другими пробирками с фиолетовой крышкой, содержащими цельную кровь с ЭДТА. Эти биообразцы будут использоваться для проведения генетических исследований.

В процессе пробоподготовки важно фиксировать время начала центрифугирования и аликвотирования, а также количество и объем полученных аликвот в листе “Информация о биообразцах” (форма информационного листа представлена на рисунке 5). Благодаря заполнению этой табличной формы повышается точность дальнейшей работы с программой, а необходимая информация дублируется на бумажном носителе.

Программа ввода данных. Информация о собранном биоматериале вводится и хранится в базе данных проекта ЭССЕ-РФ-3. Ввод информации о биообразцах осуществляется с помощью специ-

Код	Штрихкоды пробирок					Дата комплектации	Статус	Готов к отправке
	S	PK	PE	K	G			
25040101	0	0	0	0	0	08-07-2020	☆	☐
25040102	4	3	1	2	1	28-06-2020	☆	☐
25040103	6	3	3	3	1	28-06-2020	★	☐
25040201	6	3	3	3	1	30-06-2020	★	☐
25040202	0	0	0	0	0	08-07-2020	☆	☐
25040401	0	0	0	0	0	08-07-2020	☆	☐
25040402	0	0	0	0	0	08-07-2020	☆	☐

Рис. 6 Интерфейс программы ввода и хранения данных, ассоциированных с биообразцами.

Рис. 7 Окно для ввода информации, закодированной в штрих-кодах криопробирок.

альной программы “ЭССЕ-РФ-3”. Разработанная IT-платформа еще при выполнении проекта ЭССЕ-РФ-2 была существенно усовершенствована для проведения ЭССЕ-РФ-3. Она позволяет регистрировать и отслеживать информацию по процессингу биообразцов и ассоциированных с ними данных в режиме онлайн. Это явилось важным этапом подготовки к проведению исследования. Программа предусматривает использование так называемой маски ввода (рисунок 6). В программу вводится информация: 8-значный идентификационный номер участника при первичной его регистрации, затем отсканированные штрих-коды всех полученных типов образцов, название и номер региона, ФИО сотрудника, осуществляющего пробоподготовку, дата и время взятия крови, время начала центрифугирования, время заморозки и статус отправки из региона в Биобанк. Данные хранятся в деперсонализированном виде, что отвечает всем этическим требованиям к проведению подобных исследований и регламенту биобанкирования.

Информация о виде биообразца вводится путем сканирования штрих-кодов, расположенных на криопробирках и на этикетках вакутейнеров с цельной кровью и клеточным осадком, в соответствующую ячейку программы ввода данных — К для образцов цельной крови, S — для сыворотки, PK — для цитратной плазмы, PE — для плазмы с ЭДТА (рисунок 7).

Дополнительно программа позволяет генерировать списки биообразцов в виде таблиц в формате Excel.

Замораживание. После ввода данных в программу “ЭССЕ-РФ-3” криостативы с криопробирками и пробирки с цельной кровью и клеточным осадком в штативе для замораживания помещают в морозильную камеру с температурой хранения -25°C . При указанной температуре допустимо хранить пробы не >3 нед., поскольку, согласно данным многочисленных исследований, хранение сыворотки крови в течение этого временного периода не оказывает существенного влияния на ее

качество [14, 15]. Далее биообразцы следует транспортировать в Биобанк для хранения при -70°C .

В конце каждого рабочего дня замороженные пробирки с фиолетовыми крышками собирают в зип-пакет, маркированный текущей датой. В этот же зип-пакет закладывают “Информационный лист” текущего дня.

Передача образцов в Биобанк. Транспортировка образцов из региональных пунктов сбора, пробоподготовки и замораживания биоматериала в Биобанк осуществляется транспортной компанией один раз в 3 нед. в контейнерах с сухим льдом при температуре от -50 до -70°C с использованием датчиков контроля температуры (температурных логгеров), позволяющих непрерывно мониторировать температуру внутри транспортировочного бокса на всех этапах перевозки.

Биообразцы при транспортировке сопровождаются пакетом документов:

- заполненными листами “Информация о биообразцах”;
- информированными согласиями, подписанными участниками исследования (2 экземпляра);
- актом приема/передачи биоматериала, содержащим информацию о виде и количестве передаваемых биообразцов.

Порядок действий при подготовке к отправке биоматериала из регионального пункта сбора в Биобанк. Организацией транспортировки биоматериала из региональных центров сбора в Биобанк занимается специалист-менеджер Биобанка, в обязанности которого входит: отслеживание сроков хранения биообразцов в ЛПУ, соблюдение временных интервалов отгрузок партий биоматериала с момента начала сбора образцов и далее каждые 3 нед., связь с региональным исполнителем, получение информации о количестве готового к отправке биоматериала, согласование с транспортной компанией объема поставки, времени отправки из пункта сбора биоматериала, а также времени прибытия в Биобанк. Параллельно региональный исполнитель проекта готовит файл со списком номеров готовых к отправке биообразцов из программы ввода данных и пересылает его по электронной почте в Биобанк.

В согласованный день и время исполнители проекта в регионе вместе с курьером транспортной компании перемещают биообразцы, находящиеся в штативах, из морозильной камеры в транспортировочный пакет и в транспортный контейнер в толщу сухого льда, там же размещают температурный логгер и зип-пакеты с пробирками, содержащими цельную кровь и клеточный осадок.

Листы “Информация о биообразцах”, информированные согласия и акты приема-передачи упаковывают в отдельный пакет.

Транспортировка биоматериала в Биобанк осуществляется с соблюдением сроков и температур-

ных режимов с учетом контроля холодовой цепи (сухой лед, температура не выше -50°C).

Перемещение биологических образцов внутри региона. В случае, если пункт, где осуществляется сбор и пробоподготовка биоматериала, а также ввод данных в программу, находится вне прямого доступа к морозильной камере на -25°C , биоматериал после пробоподготовки по инструкции без предварительной заморозки доставляют при температуре от $+4$ до $+8^{\circ}\text{C}$ к морозильной камере. Время выдерживания при данной температуре до замораживания в морозильной камере на -25°C не должно превышать 3-х ч с момента центрифугирования. Для транспортировки используют сумку-холодильник с заранее подготовленными холодоэлементами.

Прием биоматериала, поступающего из регионов, в Биобанк. В Биобанке регистрация биоматериала, транспортируемого из регионов, осуществляется следующим образом:

- 1) сканирование штативов с образцами сыворотки и плазмы, а также пробирок с цельной кровью и клеточным осадком;
- 2) экспорт файлов в CSV-формате (табличный файл), содержащих информацию о биообразцах;
- 3) проверка и редактирование полученных файлов с введением информации о размещении принятых биообразцов для длительного ответственного хранения в морозильных камерах: цельная кровь и клеточный осадок при -30°C , сыворотка и плазма крови при -70°C ;
- 4) внесение отредактированных файлов в программу FreezerPRO.

Для проведения запланированных по проекту лабораторных исследований с определенной согласованной периодичностью Биобанк передает образцы сыворотки в клинико-диагностическую лабораторию НМИЦ ТПМ. Результаты исследований автоматически попадают в базу данных ЭССЕ-РФ-3 и становятся доступными в регионах для выдачи участникам. При необходимости проведения дополнительных исследований с использованием сохраняемых биообразцов Биобанк осуществляет выдачу аликвот биоматериала по определенному регламенту, включающему согласование с руководителями исследования ЭССЕ-РФ-3.

К началу августа 2021г по проекту ЭССЕ-РФ-3 в соответствии с разработанной методологией было собрано, обработано и помещено на ответственное хранение 180 тыс. образцов цельной крови, сыворотки и плазмы крови от более чем 23 тыс. участников из 28 регионов РФ. Значительное негативное влияние на скорость реализации проекта оказала пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, повлекшая замедление темпа сбора биоматериала в регионах. В связи с этим в настоящее время работа Биобанка НМИЦ ТПМ не достигла максимальной производительности,

прогнозируемой для проекта ЭССЕ-РФ-3, однако проведенная работа уже позволила оценить и подтвердить соответствие разработанного протокола биобанкирования требованиям в отношении качества получаемых биообразцов и ассоциированных с ними данных.

Стоит отметить и важность влияния человеческого фактора на проведение исследования. В рамках действующей в Биобанке НМИЦ ТПМ системы менеджмента качества по стандарту ISO 9001:2015 “Quality management systems — Requirements” пристальное внимание уделяется процессу управления несоответствиями. Их своевременное выявление и информирование сотрудников региональных ЛПУ позволяют оперативно разрабатывать корректирующие мероприятия, контролировать выполнение каждого их этапов процесса биобанкирования, снизить вероятность повторного возникновения ошибок и, как следствие, значительно повышать качество получаемых биообразцов и ассоциированных с ними данных [3, 16].

Таким образом, разработанную и реализованную методологию сбора, пробоподготовки, транспортировки и хранения биообразцов в рамках проведения ЭССЕ-РФ-3 по своему масштабу, превышающему все предыдущие эпидемиологические исследования в России, можно рассматривать в качестве универсального инструмента для получения и хранения высококачественного биологического материала человека.

Заключение

В заключение следует отметить, что успешное проведение крупномасштабных эпидемиологических проектов, предполагающих сбор, обработку, транспортировку и долгосрочное ответственное хранение большого количества биоматериала и данных из многочисленных регионов России, требует тщательного планирования и комплексного подхода к организации, включая создание пакета протоколов проведения всех этапов работы по единому стандарту:

- определение типа и количества собираемого биоматериала;
- подбор оборудования и расходных материалов, позволяющих гарантировать высокое качество и безопасность получения и хранения биообразцов на всех этапах проекта, в т.ч. в течение длительного времени;
- разработку форм и СОП для проведения всех этапов сбора, пробоподготовки и транспортировки биоматериала из регионов в Биобанк;

— разработку программного обеспечения и баз данных для ввода, передачи и долгосрочного хранения информации, ассоциированной с биообразцами;

— подбор надежной логистической компании, способной обеспечить и документально подтвердить соблюдение необходимых временных и температурных режимов транспортировки;

— личное и дистанционное обучение исполнителей проекта в регионах с использованием разработанных инструкций и подготовленных презентационных материалов, в т.ч. в формате видеозаписи всех процессов, связанных с взятием крови, обработкой биообразцов, их замораживанием и подготовкой к транспортировке.

Очевидно, что при организации крупномасштабных эпидемиологических исследований на современном этапе Биобанк является необходимым центральным звеном. Именно регламент биобанкирования и централизованное управление процессом сбора биоматериала обеспечивает высокое качество собранного биоматериала, необходимое для получения достоверных и воспроизводимых результатов исследований. Благодаря единому регламенту в Биобанке собирается уникальная структурированная коллекция биоматериала от представительной выборки населения из 30 регионов РФ для исследований в рамках ЭССЕ-РФ-3 и для будущих научных проектов.

На основе международных стандартов биобанкирования, этических норм, опыта проведения проектов ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 и анализа литературных данных разработан протокол биобанкирования образцов крови и ее производных, который может использоваться при организации и выполнении крупномасштабных исследовательских проектов.

Несмотря на то, что в настоящее время работа Биобанка НМИЦ ТПМ не достигла пиковой производительности, прогнозируемой для проекта ЭССЕ-РФ-3, что связано с пандемией новой коронавирусной инфекции, проведенная работа позволила оценить и подтвердить соответствие разработанного протокола биобанкирования требованиям в отношении качества получаемых биообразцов и ассоциированных с ними данных.

Собираемый в рамках исследования биоматериал потенциально дает возможность проводить в будущем широкий круг метаболических, протеомных и геномных исследований.

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

Литература/References

1. 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;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.
2. Kish L. *Survey Sampling*. New York: John Wiley and Sons, 1965. 643 p. ISBN: 047148900X (ISBN13: 9780471489009).
3. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384
4. Reznik ON, Kuzmin DO, Skvortsov AE, et al. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(4):123-32. (In Russ.) Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е. и др. Биобанки — неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(4):123-32. doi:10.15825/1995-1191-2016-4-123-132.
5. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(9):712. doi:10.1038/nrd3439-c1.
6. Problems with scientific research: How science goes wrong. *The Economist*. 2013;Oct, 19th. <https://www.economist.com/leaders/2013/10/21/how-science-goes-wrong>.
7. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *International J Epidemiol*. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
8. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PloS Med*. 2015;12(3):e1001779. doi:10.1371/journal.pmed.1001779.
9. Anisimov SV, Glotov AS, Granstrem OK, et al. Biobanks and biomedical progress. Saint-Petersburg: Svoe izdatel'stvo. 2018, 86 p. (In Russ.) Анисимов С.В., Глотов А.С., Гранстрем О.К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины: сб. научн. тр. п/ред. С.В. Анисимова. Санкт-Петербург: Свое издательство, 2018, 86 с. ISBN: 978-5-4386-1648-1.
10. Doludin YV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Current best practices and biobanking recommendations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2019;64(12):769-76. (In Russ.) Долудин Ю.В., Борисова А.Л., Покровская М.С. и др. Современные переводные практики и рекомендации по биобанкированию. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(12):769-76. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776.
11. Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Meshkov AN, et al. Organization of biobanking of biological samples within the second stage of epidemiological study of cardiovascular risk factors and diseases in the regions of the Russian Federation (ESSE-RF2). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(2-2):44-5. (In Russ.) Покровская М.С., Сивакова О.В., Мешков А.Н. и др. Организация биобанкирования биообразцов в рамках второго этапа эпидемиологического исследования сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ2). *Профилактическая медицина*. 2018;21(2-2):44-5.
12. Iacoviello L, Curtis AD, Donati MB, et al. Biobanks for cardiovascular epidemiology and prevention. *Future Cardiol*. 2014;10(2):243-54. doi:10.2217/fca.13.110.
13. ISO 20387:2018 Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. <https://www.iso.org/standard/67888.html>.
14. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2736. (In Russ.) Козлова В.А., Метельская В.А., Покровская М.С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736.
15. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, et al. Quality control of serum and plasma samples for scientific research. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2019;22(5):91-7. (In Russ.) Сивакова О.В., Покровская М.С., Ефимова И.А. и др. Контроль качества образцов сыворотки и плазмы крови для научных исследований. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):91-7. doi:10.17116/profmed20192205191.
16. ISO 9001:2015 Quality management systems — Requirements. <https://www.iso.org/standard/62085.html>.

Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции

Баланова Ю.А.¹, Шальнова С.А.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Имаева А.Э.¹, Капустина А.В.¹, Муромцева Г.А.¹, Евстифеева С.Е.¹, Максимов С.А.¹, Карамнова Н.С.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Кулакова Н.В.³, Калачикова О.Н.⁴, Черных Т.М.⁵, Белова О.А.⁶, Артамонова Г.В.⁷, Индукаева Е.В.⁷, Гринштейн Ю.И.⁸, Либис Р.А.⁹, Дупляков Д.В.¹⁰, Ротарь О.П.¹¹, Трубачева И.А.¹², Серебрякова В.Н.¹², Ефанов А.Ю.¹³, Конради А.О.¹¹, Бойцов С.А.¹⁴, Драпкина О.М.¹ от имени участников исследования ЭССЕ-РФ[#]

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”. Москва; ³ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Владивосток; ⁴ФГБУН “Вологодский научный центр Российской академии наук”. Вологда; ⁵ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” Минздрава России. Воронеж; ⁶ОБУЗ “Кардиологический диспансер”. Иваново; ⁷ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово; ⁸ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России. Красноярск; ⁹ФГБОУ ВО “Оренбургский государственный медицинский университет” Минздрава России. Оренбург; ¹⁰Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России. Самара; ¹¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург; ¹²НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск; ¹³ФГБОУ ВО “Тюменский государственный медицинский университет” Минздрава России. Тюмень; ¹⁴ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить вклад артериальной гипертензии (АГ) в выживаемость и смертность в российской популяции наряду с другими факторами, формирующими уровень смертности в РФ.

Материал и методы. В когорту проспективного наблюдения вошли представительные выборки из 11 регионов РФ (мужчины и женщины 25-64 лет, n=18251) обследованные в 2012-2014гг в рамках одномоментного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Обследование включило вопросник (12 модулей), антропометрические измерения, измерение артериального давления (АД), биохимический анализ крови. АГ определялась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., или при приеме обследуемым антигипертензивных препаратов (АГП). Под эффективностью лечения понимали долю лиц (%), достигших целевых значений АД, среди принимающих АГП. В зависимости от статуса АГ все обследованные были разделены на 4 группы: 1) лица без АГ; 2) имеющие АГ, принимающие АГП и имеющие систолическое АД ≤ 140 мм

рт.ст. и диастолическое АД ≤ 90 мм рт.ст., (лечатся эффективно); 3) имеющие АГ, принимающие лекарства, но не контролируемые АД (лечатся неэффективно); 4) лица с АГ, не принимающие АГП. Жизненный статус когорты уточнялся раз в 2 года. Для анализа выживаемости использованы кривые дожития Каплана-Мейера, а также однофакторные и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Наличие АГ статистически значимо снижает выживаемость ($p < 0,001$) в когорте, что значимо при поправке на возраст (мужчины — относительный риск (ОР)=1,47, $p < 0,001$, женщины — ОР=1,17, $p < 0,001$). В многофакторной модели для общей смертности значимы мужской пол (ОР=2,3 $p < 0,001$) и увеличение возраста, курение, тахикардия, АГ только для мужчин, но не для женщин. Для женщин дополнительно — отсутствие высшего образования. Наличие АГ достоверно ухудшает сердечно-сосудистую выживаемость у лиц обоего пола ($p < 0,0001$). Наличие АГ увеличивает риск наступления комбинированной конечной точки как для мужчин, так и для женщин ($p < 0,001$). Анализ кривых Каплана-Мейера показал

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: JBalanova@gnicrpn.ru

Тел.: +7 (916) 283-61-42

[Баланова Ю.А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В.А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Имаева А.Э. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А.В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Максимов С.А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н.С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Яровая Е.Б. — д.ф.м.н., доцент, руководитель лаборатории биостатистики отдела, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Кулакова Н.В. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-6473-5653, Калачикова О.Н. — к.э.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом исследования уровня и образа жизни населения, ORCID: 0000-0003-4681-4344, Черных Т.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Белова О.А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Артамонова Г.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2279-3307, Индукаева Е.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-6911-6568, Гринштейн Ю.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Либис Р.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0130-990X, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Ротарь О.П. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Трубачева И.А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, зам. директора по научно-организационной работе, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Серебрякова В.Н. — к.м.н., зав. лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-9265-708X, Ефанов А.Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Конради А.О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

худшую выживаемость у лиц, имеющих АГ, принимающих антигипертензивные препараты, но не достигающих целевых уровней АД. **Заключение.** Наличие АГ достоверно ухудшает выживаемость мужчин и женщин, особое внимание медицинской общественности должно быть направлено на увеличение доли эффективно леченых больных АГ, эффективно лиц, имеющих АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, выживаемость, смертность, проспективное наблюдение, факторы риска, ЭССЕ-РФ.

* Региональные исполнители исследования ЭССЕ-РФ, участвовавшие в сборе и первичной обработке одномоментного и проспективного фрагментов исследования ЭССЕ-РФ: **Вологда:** Ильин В.А., Калашников К.Н., Попов А.В.; **Воронеж:** Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И.; **Владивосток:** Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; **Иваново:** Романчук С.В., Шутепова Е.А.; **Красноярск:** Байкова О.А., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Шабалин В.В., Филоненко И.В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И.; **Томск:** Карпов Р.С., Кавешников В.С.; **Тюмень:** Сторожок М.А.,

Шалаев С.В.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Табакаев М.В.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/07-2021

Рецензия получена 27/07-2021

Принята к публикации 28/07-2021



Для цитирования: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Яровая Е.Б., Кулакова Н.В., Калачикова О.Н., Черных Т.М., Белова О.А., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Гринштейн Ю.И., Либис Р.А., Дупляков Д.В., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Серебрякова В.Н., Ефанов А.Ю., Конради А.О., Бойцов С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003

Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population

Balanova Yu.A.¹, Shalnova S.A.¹, Kutsenko V.A.^{1,2}, Imaeva A.E.¹, Kapustina A.V.¹, Muromtseva G.A.¹, Evstifeeva S.E.¹, Maksimov S.A.¹, Karamnova N.S.¹, Yarovaya E.B.^{1,2}, Kulakova N.V.³, Kalachikova O.N.⁴, Chernykh T.M.⁵, Belova O.A.⁶, Artamonova G.V.⁷, Indukaeva E.V.⁷, Grinshtein Yu.I.⁸, Libis R.A.⁹, Duplyakov D.V.¹⁰, Rotar O.P.¹¹, Trubacheva I.A.¹², Serebryakova V.N.¹², Efanov A.Yu.¹³, Konradi A.O.¹¹, Boytsov S.A.¹⁴, Drapkina O.M.¹ on behalf of the ESSE-RF study participants*

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Pacific State Medical University. Vladivostok; ⁴Vologda Research Center. Vologda; ⁵N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; ⁶Cardiology dispensary. Ivanovo; ⁷Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁸V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ⁹Orenburg State Medical University. Orenburg; ¹⁰Research Institute of Cardiology, Samara State Medical University. Samara; ¹¹Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; ¹²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ¹³Tyumen State Medical University. Tyumen; ¹⁴National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To study the contribution of hypertension (HTN) to survival and mortality in the Russian population.

Material and methods. This prospective observational cohort included representative samples from 11 Russian regions (men and women aged 25-64 years, n=18251) examined in 2012-2014 as part of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. The examination included a questionnaire (12 modules), anthropometric and blood pressure (BP) measurements, as well as biochemical blood tests. HTN was considered as a systolic BP ≥ 140 mm Hg and/or diastolic BP ≥ 90 mm Hg, or when a subject receives antihypertensives. Treatment efficacy was considered as the proportion of persons (%) who achieved target BP among those taking antihypertensives. Depending on HTN status, all participants were divided into 4 groups: 1) those without HTN; 2) those with HTN, taking antihypertensive agents and having systolic BP ≤ 140 mm Hg and diastolic BP ≤ 90 mm Hg (effective therapy); 3) those with HTN, taking medications, but not achieving target BP (ineffective therapy); 4) those with HTN, not taking antihypertensives. The life status of participants was updated every 2 years. Kaplan-Meier survival curves, as well as univariate and multivariate Cox proportional hazards models were created.

Results. The presence of HTN significantly reduced survival ($p < 0.001$) in the cohort, which is significant when adjusted for age (men — relative risk (RR)=1.47, $p < 0.001$, women — RR=1.17, $p < 0.001$). In the multivariate model, the male sex (RR=2.3, $p < 0.001$), age increase, smoking, tachycardia, and HTN are significant for all-cause mortality only for men, but not for women. However, for women, absence of higher education was significant. The presence of HTN significantly worsens

cardiovascular survival in both sexes ($p < 0.0001$). HTN increases the risk of a composite endpoint for both men and women ($p < 0.001$). Analysis of Kaplan-Meier curves showed the worst survival rate in persons with HTN, taking antihypertensive drugs, but not reaching target BP levels.

Conclusion. The presence of HTN significantly worsens the survival rate of men and women. Special attention of medical community should be directed to increasing the proportion of effectively treated patients with HTN.

Keywords: hypertension, survival, mortality, prospective observation, risk factors, ESSE-RF.

Relationships and Activities: none.

Balanova Yu.A.* ORCID: 0000-0001-8011-2798, Shalnova S.A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Imaeva A.E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A.V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G.A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Evstifeeva S.E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Maksimov S.A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N.S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kulakova N.V. ORCID: 0000-0001-6473-5653, Kalachikova O.N. ORCID: 0000-0003-4681-4344, Chernykh T.M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Belova O.A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Artamonova G.V. ORCID: 0000-0003-2279-3307, Indukaeva E.V. ORCID: 0000-0002-6911-6568, Grinshtein Yu.I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Libis R.A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Rotar O.P. ORCID:

0000-0002-5530-9772, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Serebryakova V. N. ORCID: 0000-0002-9265-708X, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: J.Balanova@gnicpm.ru

Received: 20/07-2021

Revision Received: 27/07-2021

Accepted: 28/07-2021

#Regional ESSE-RF study participants who collected and processed data from cross-sectional and prospective fragments of the ESSE-RF study: **Vologda:** Ilyin V. A., Kalashnikov K. N., Popov A. V.; **Voronezh:** Bondartsov L. V., Furmenko G. I.; **Vladivostok:** Mokshina M. V., Nevzorova V. A., Rodionova L. V., Shestakova N. V.; **Ivanovo:** Romanchuk D. V., Shutemova E. A.; **Krasnoyarsk:** Baikova O. A., Danilova L. K., Evsyukov A. A., Kosinova A. A., Petrova M. M., Ruf R. R., Shabalin V. V., Filonenko I. V.; **St. Petersburg:** Baranova E. I.; **Tomsk:** Karpov R. S., Kaveshnikov V. S.; **Tyumen:** Storozhok M. A., Shalaev S. V.; **Kemerovo:** Barbarash O. L., Danilchenko Ya. V., Mulerova T. A., Tabakaev M. V.

For citation: Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Yarovaya E. B., Kulakova N. V., Kalachikova O. N., Chernykh T. M., Belova O. A., Artamonova G. V., Indukaeva E. V., Grinshtein Yu. I., Libis R. A., Duplyakov D. V., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Serebryakova V. N., Efanov A. Yu., Konradi A. O., Boytsov S. A., Drapkina O. M. on behalf of the ESSE-RF study participants. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3003

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВО — высшее образование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НМИЦ ТПМ — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, ОР — относительный риск, ОС — общая смертность, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Введение

В современном мире артериальная гипертензия (АГ) относится к глобальным проблемам общественного здравоохранения. При наличии современных методов диагностики и лечения, нерешенной проблемой, по-прежнему, является недостаточный охват лечением и недостижение целевых показателей артериального давления (АД) [1-3]. АГ представляет собой не только медицинскую, но и значительную экономическую проблему, являясь не только самостоятельным заболеванием, но и фактором риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Экономический ущерб АГ, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных ХНИЗ в РФ, в 2016г составил >869936,0 млн руб., где основной ущерб приходится на не прямые потери в экономике [4].

Международные и отечественные рекомендации подчёркивают необходимость раннего выявления АГ и агрессивного снижения АД до целевого уровня. В странах, где АД контролируется лучше, к примеру, в Австрии, Германии, Финляндии и Франции, отмечена наиболее низкая смертность от инсульта. Обратная ситуация наблюдается в странах, где АД контролируется хуже — в Венгрии, Беларуси, странах Прибалтики. Актуальна эта проблема и в РФ, где менее четверти имеющих АГ контролирует уровень АД [3, 5]. Как показал мета-анализ, включивший рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, снижение АД на 10 мм рт.ст. уменьшает риск инсульта на 27%, ишемической болезни сердца (ИБС) — на 17%, хронической сердечной недостаточности — на 28% и смерти от всех причин — на 17% [6].

Изучение вклада в смертность уровней АД и статуса АГ, наряду с другими факторами, имеет важное значение, в т.ч. для поиска воздействия на снижение АГ в России. Для понимания вклада ФР в смертность российским учёным важны данные именно отечественных исследований, изучающих российские когорты. Традиционно серьёзные эпидемиологические работы проводятся учёными Сибири. В рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) с 1984-85 по 1994-95гг в Новосибирске выполнялось когортное исследование, в котором изучали частоту АГ в зависимости от уровня АД и оценивали 10-летний суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проведенный анализ позволил установить, что среди имеющих АГ риск смерти повышается от меньших уровней АД к более высоким. Кроме того, как отмечают Симонова Г. И. и др. (2006) [7], риск смерти от ССЗ выше среди мужчин, что может быть обусловлено лучшим контролем АД среди женской части когорты. Акимов Е. В. и др. (2013) [8] по результатам 12-летнего проспективного наблюдения, выполненного на представительной выборке жителей г. Тюмени 25-64 лет, показали, что относительный риск (ОР) смерти от ССЗ возрастает от уровней систолического АД (САД) ≥ 141 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≥ 86 мм рт.ст. Риск сердечно-сосудистых событий статистически значимо возрастает у женщин от уровней САД ≥ 152 мм рт.ст., ДАД ≥ 95 мм рт.ст. Более существенный вклад в атрибутивный риск смерти от ССЗ вносит повышенное САД в сравнении с ДАД. 26-летнее наблюдение московской когорты, осуществляемое в стенах ФГБУ Национальный медицинский исследователь-

ский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ), выявило, что лица, имеющие повышенное САД, живут меньше, чем не имеющие этого ФР: мужчины на 12,2 лет, женщины на 12,3 лет; повышенное ДАД имеет несколько меньшее значение — 8,5 и 6,4 лет, соответственно [9]. Вместе с тем, на популяционном уровне для снижения риска смерти значимую роль играет не столько факт получения антигипертензивных препаратов (АГП), сколько достижение целевых цифр АД. Долгалёв И. В. и др. (2019) провели 27-летнее когортное проспективное исследование неорганизованной популяции г. Томска (мужчины — 630, женщины — 916 человек в возрасте 20–59 лет), в котором изучали влияние АГ, курения и сочетания этих факторов на смертность. Наличие АГ оказывает значимое влияние на общую смертность (ОС) (ОР=2,2), причём значимо как для мужчин (ОР=1,89), так и для женщин (ОР=2,54). В сочетании с курением риск ОС удваивается [10]. Выборка, сформированная в г. Рязани в рамках исследования МЕРИДИАН-РО (Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области), составила когорту проспективного наблюдения (n=1622, 36 мес. наблюдения). Филиппов Е. В. и др. (2019), анализируя взаимосвязь ФР и исходов, указали достоверное влияние АГ, как наиболее значимого среди других ФР на комбинированную конечную точку — смерть от любых причин + нефатальный ишемический инсульт + нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [11].

Общеизвестно, что когортные исследования чрезвычайно сложны и трудоёмки в исполнении. Установление контакта с лицами, входящими в когорту, уточнение их жизненного статуса и наличия фатальных или нефатальных событий представляют собой кропотливую и многокомпонентную работу, требующую серьезного финансирования. Поэтому большинство работ, выполняющихся в РФ, анализируют данные какого-то одного региона. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) является уникальным по возможности получить данные проспективного наблюдения в масштабе 11 регионов РФ.

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение вклада АГ в выживаемость и смертность в российской популяции наряду с другими факторами, формирующими уровень смертности в РФ.

Материал и методы

Материалом для анализа явились представительные выборки населения из 11 регионов РФ в возрасте 25–64 лет, обследованные в 2012–2014 гг. в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

В исследовании ЭССЕ-РФ была использована систематическая стратифицированная многоступенчатая

выборка, сформированная по территориальному принципу методом Киша. Методология формирования выборки была детально описана ранее [12]. Отклик в исследовании составил ~80%. Исследование получило одобрение Этических комитетов трех федеральных центров: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (в настоящее время — ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России); Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова в настоящее время НМИЦ им. В. А. Алмазова; Российский кардиологический научно-производственный комплекс (в настоящее время — НМИЦ кардиологии). Все участники подписали письменное информированное согласие на проведение обследования.

Обследуемые были опрошены по вопроснику, сформированному по модульному принципу (12 модулей) на основе адаптированных международных методик. Он содержит информацию о социально-демографических характеристиках, экономических условиях жизни, поведенческих привычках, анамнестических данных. Измерение АД проводилось на лучевой артерии свободно лежащей на столе правой руки обследуемого автоматическим тонометром Omron M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 5-минутного отдыха, с использованием манжеты соответствующего размера. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом ~2–3 мин. При последующем анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ диагностировали при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., или при приеме обследуемым АГП. Под эффективностью лечения понимали долю лиц (%), достигших целевых значений АД, среди принимающих АГП.

В зависимости от статуса АГ все обследованные были разделены на 4 группы:

- 1) лица без АГ;
- 2) имеющие АГ, принимающие АГП и имеющие САД ≤ 140 мм рт.ст. и ДАД ≤ 90 мм рт.ст. (лечатся эффективно);
- 3) лица с АГ, не принимающие АГП;
- 4) имеющие АГ, принимающие лекарства, но не достигающие целевых уровней АД (лечатся неэффективно).

В анализ включали пол, возраст, уровень дохода в категориях низкий, средний и выше среднего, уровень образования (высшее, среднее, ниже среднего), тип поселения (село/город), злоупотребление алкоголем (> 168 г/нед. этанола для мужчин и > 84 г/нед. для женщин), курение (не курит/бросил/курит), ожирение — индекс массы тела ≥ 30 кг/м², наличие абдоминального ожирения (АО) (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин), липидный профиль: уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), а также наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа (СД-2), ИМ, инсульта. Неблагоприятный липидный профиль (дислипидемия) диагностировался при уровнях: ХС ЛВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин/женщин, соответственно, ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л.

Из обследованных была сформирована когорта для проспективного наблюдения. В когорту вошли представительные выборки из 11 регионов РФ (n=18251, возраст 25–64 лет). Жизненный статус каждого обследованного уточнялся 1 раз в 2 года (рисунок 1) с занесением в специальную форму. Данные собирались каждым регио-



Рис. 1 Схема проспективного наблюдения.

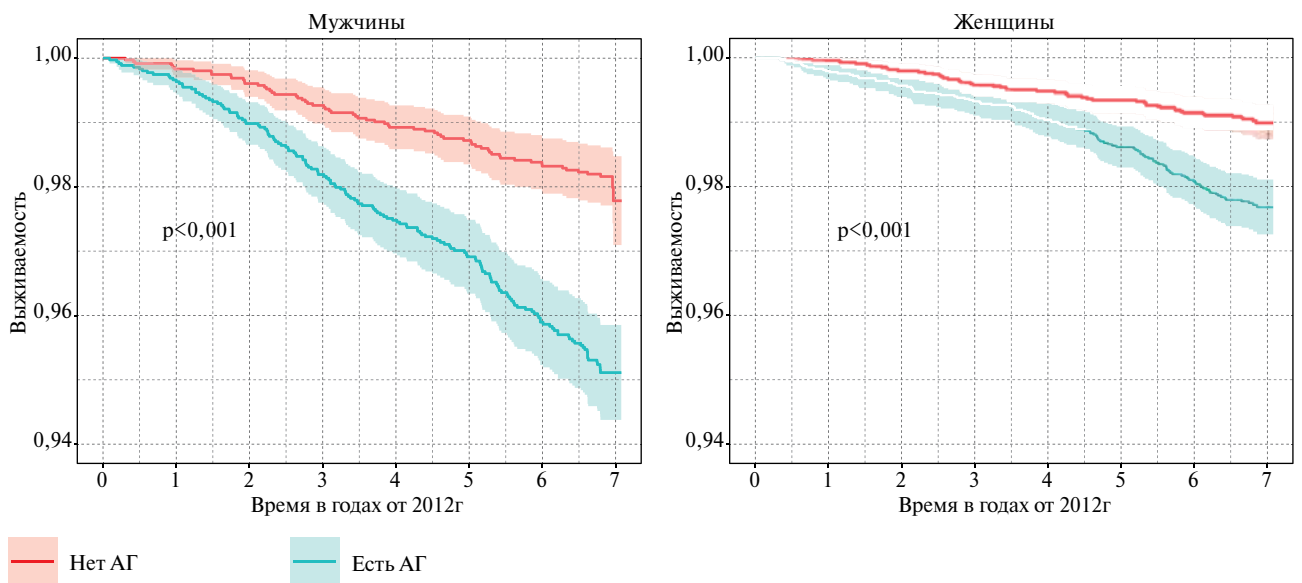


Рис. 2 Выживаемость в зависимости от наличия АГ среди мужчин и женщин 25-64 лет в российской популяции.

ном участником и передавались в федеральный центр (НМИЦ ТПМ). С помощью лечебно-профилактических учреждений, территориальных фондов обязательного медицинского страхования или личного (телефонного) контакта была собрана информация о нефатальных событиях — сердечно-сосудистых осложнениях и новых случаях ССЗ. Причины смерти устанавливались через территориальные Фонды обязательного медицинского страхования, управление Росстата (медицинские свидетельства о смерти), лечебно-профилактических учреждений (учёт выбытия), личный (телефонный) контакт с семьёй обследованного. В случае смерти участника исследования причины смерти кодировались по МКБ-10 (Международной классификации болезней).

За 6-летний период наблюдения умерли 393 (2,2%) человека, из них от ССЗ — 141 чел., из них ИБС стала причиной смерти у 82 чел., инсульт — 39 чел. Потеряны (нет контакта) — 274 (1,5%) человека.

Статистический анализ проведен с помощью среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для оценки вероятности выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера. Сравнение двух кривых дожития проводилось с помощью

лог-рангового критерия. При сравнении трёх и более кривых дожития применялась поправка Холма на множественные сравнения. Модель пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса) использовалась для прогнозирования риска наступления смерти (как общей, так и от ССЗ) или риска наступления неблагоприятного события (ИБС, включая ИМ, инсульта, реваскуляризации или смерти от ССЗ) и оценки влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Выполнен анализ выживаемости в российской популяции в зависимости от наличия АГ. Кривые дожития Каплана-Мейера при наличии АГ располагаются статистически значимо ниже в сравнении с кривыми без таковой как среди мужчин ($p < 0,0001$), так и среди женщин ($p < 0,001$) (рисунки 2). Модель Кокса с поправкой на возраст оставляет значимым наличие АГ как для мужчин

Таблица 1

ОР общей смертности среди мужчин и женщин 25-64 лет
в российской популяции (модель Кокса)

Факторы	Мужчины				Женщины			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР	p	ОР	p	ОР	p	ОР	p
Возраст 35-44 (25-34 — референс)	1,62	0,206	1,35	0,471	6,50	0,013	6,43	0,014
Возраст 45-54 (25-34 — референс)	4,84	0,000	3,78	0,000	8,18	0,004	8,03	0,005
Возраст 55-64 (25-34 — референс)	10,30	0,000	5,88	0,000	25,30	0,000	21,81	0,000
Доход (высокий и очень высокий — референс)	0,34	0,000	0,38	0,000	0,60	0,005	0,78	0,194
Образование ниже среднего (ВО — референс)	1,02	0,945	0,77	0,482	1,60	0,122	1,99	0,049
Образование среднее (ВО — референс)	1,47	0,007	1,16	0,375	1,47	0,033	1,57	0,033
Тип поселения (город — референс)	0,78	0,212	0,70	0,108	1,08	0,704	0,93	0,741
Курение, бросившие (не курит — референс)	0,69	0,021	1,12	0,610	1,33	0,258	1,60	0,080
Курение (не курит — референс)	2,18	0,000	1,98	0,001	2,58	0,000	2,51	0,000
ЧСС >80 уд./мин	2,07	0,000	1,95	0,000	1,69	0,004	1,50	0,034
Злоупотребление алкоголем	1,09	0,773	0,90	0,754	1,61	0,415	1,31	0,654
Ожирение	1,18	0,252	0,85	0,431	1,12	0,488	1,23	0,364
АО	1,54	0,002	1,90	0,002	0,97	0,864	0,69	0,111
ИзбПС	1,22	0,223	1,21	0,281	0,89	0,640	0,81	0,420
Тревога >11 баллов	1,96	0,006	1,96	0,017	1,71	0,009	1,47	0,086
Депрессия >11 баллов	1,27	0,466	1,02	0,964	2,79	0,000	2,12	0,002
СД-2	1,43	0,172	1,03	0,905	2,04	0,002	1,52	0,100
Перенесённый ИМ	3,07	0,000	2,62	0,000	4,09	0,000	2,49	0,010
Перенесённый инсульт	1,95	0,021	1,39	0,278	2,81	0,000	2,12	0,019
Гиперурикемия	1,23	0,177			1,60	0,015		
ХС ЛНП >3 ммоль/л	1,51	0,004	1,36	0,052	1,29	0,170	1,33	0,141
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л (мужчины), <1,2 ммоль/л (женщины)	1,20	0,313	0,87	0,489	1,42	0,062	1,14	0,516
ТГ >1,7 ммоль/л	0,94	0,675	0,71	0,058	1,61	0,006	1,44	0,061
СРБ ≥5 ммоль/л	2,74	0,000			1,30	0,325		
АГ (отсутствие — референс)	1,45	0,023	1,46	0,047	1,14	0,486	0,98	0,925

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ИзбПС — избыточное потребление соли.

(ОР=1,47, $p<0,001$), так и для женщин (ОР=1,17, $p<0,001$).

Для понимания места АГ среди других факторов, значимых для ОС, выполнен анализ с помощью модели пропорциональных рисков (таблица 1). Значимыми для российской популяции являются, безусловно, мужской пол (ОР=2,3 $p<0,001$) и увеличение возраста, а также отсутствие высшего образования (ВО) (образование ниже среднего незначимо, возможно, из-за низкого числа лиц в группе). Среди поведенческих ФР значимо курение, а для мужчин и курение в прошлом, тогда как алкоголь незначим.

Обращает на себя внимание значимость тахикардии как для мужчин (ОР=2,07, $p<0,001$), так и для женщин (ОР=1,69, $p<0,001$). Весомый вклад вносят имеющиеся/перенесённые заболевания — ИМ, инсульт, наличие тревоги, у женщин дополнительно — СД-2 и депрессии, у мужчин — АО. Среди биохимических показателей значимы гиперурике-

мия и гипертриглицеридемия для женщин, повышенные уровни ХС ЛНП и С-реактивного белка (СРБ) для мужчин.

В многофакторной модели исключены СРБ и гиперурикемия, т.к. исследование этих показателей выполнялось не во всех регионах. В этой модели для мужчин исчезает значимость образования, перенесённого инсульта и курения в прошлом; значимым остаётся курение в настоящее время. Наличие АГ также осталось значимым для мужчин, но не для женщин. Для женщин в многофакторном анализе появилась значимость отсутствия ВО, но незначимы стали тревога и СД-2.

Наличие АГ достоверно ухудшает сердечно-сосудистую выживаемость у обоих полов ($p<0,0001$) (рисунок 3).

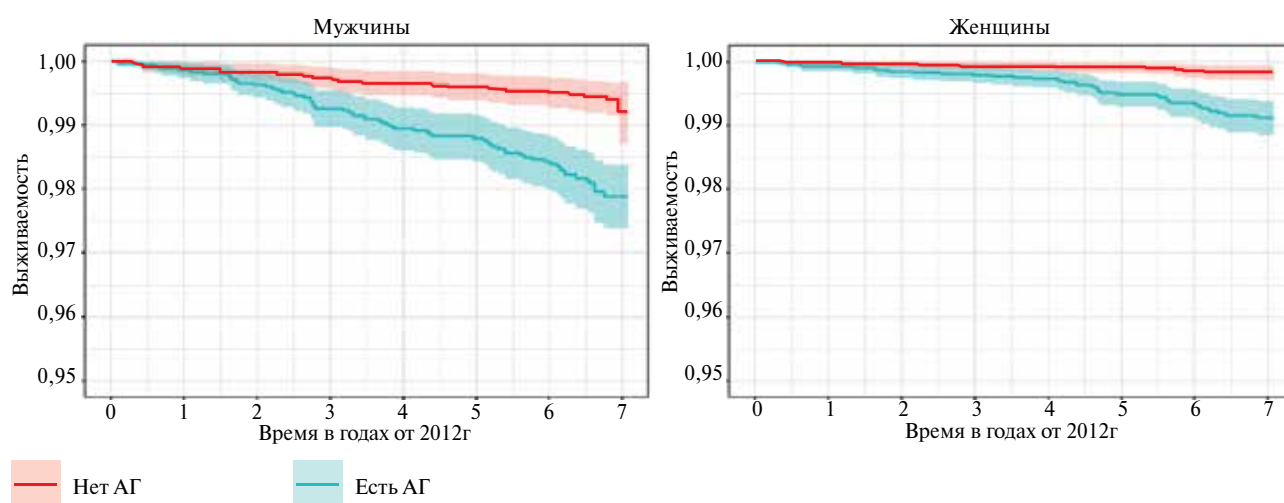
В модели пропорциональных рисков Кокса были проанализированы связи АГ и других факторов, влияющих на уровень сердечно-сосудистой смертности (таблица 2). Среди женщин возрас-

Таблица 2

ОР сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин 25-64 лет в российской популяции

Факторы	Мужчины				Женщины			
	Однофакторный		Многофакторный		Однофакторный		Многофакторный	
	ОР	p	ОР	p	ОР	p	ОР	p
Возраст 35-44 (25-34 — референс)	3,64	0,113	2,05	0,410	референс	референс	референс	референс
Возраст 45-54 (25-34 — референс)	11,69	0,001	6,35	0,014	2,10	0,236	1,24	0,749
Возраст 55-64 (25-34 — референс)	24,24	0,000	10,57	0,002	8,69	0,000	3,36	0,044
Доход (высокий и очень высокий — референс)	0,30	0,000	0,34	0,000	0,50	0,031	0,55	0,074
Образование ниже среднего (ВО — референс)	1,01	0,987	0,92	0,886	1,21	0,755	0,95	0,936
Образование среднее (ВО — референс)	1,79	0,015	1,44	0,200	1,30	0,405	1,01	0,985
Тип поселения (город — референс)	0,49	0,073	0,43	0,048	1,14	0,731	0,97	0,935
Курение, бросившие (не курит — референс)	0,56	0,033	0,87	0,706	0,70	0,548	0,94	0,922
Курение (не курит — референс)	2,72	0,000	2,07	0,027	2,67	0,010	2,76	0,015
Злоупотребление алкоголем	1,02	0,967	0,82	0,735	0,00	0,998	0,00	0,995
Ожирение	1,49	0,081	1,22	0,540	2,01	0,028	1,52	0,311
АО	1,76	0,012	1,72	0,096	2,19	0,027	1,38	0,500
ИзбПС	0,96	0,896	1,05	0,869	0,98	0,960	0,78	0,600
Тревога >11 баллов	2,02	0,076	2,28	0,055	2,17	0,025	1,99	0,075
Депрессия >11 баллов	0,96	0,940	0,72	0,592	3,31	0,001	1,98	0,116
ЧСС >80 уд./мин	2,47	0,000	2,50	0,000	2,37	0,006	1,93	0,048
СД-2	1,76	0,133	1,12	0,780	1,90	0,126	1,08	0,873
Перенесённый ИМ	7,54	0,000	6,36	0,000	3,61	0,033	2,32	0,188
Перенесённый инсульт	1,78	0,216	1,23	0,667	2,71	0,059	1,45	0,546
Гиперурикемия	1,18	0,514			2,30	0,011		
ХС ЛНП >3 ммоль/л	1,27	0,312	1,01	0,966	1,46	0,248	1,75	0,107
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л (мужчины), 1,2 ммоль/л (женщины)	1,73	0,033	0,97	0,929	1,74	0,086	1,42	0,323
ТГ >1,7 ммоль/л	1,08	0,745	0,65	0,126	1,57	0,144	1,14	0,714
СРБ ≥5 ммоль/л	2,44	0,006			1,38	0,444		
АГ (отсутствие — референс)	1,86	0,028	1,35	0,325	3,36	0,007	4,18	0,013

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ИзбПС — избыточное потребление соли.

Рис. 3 Сердечно-сосудистая выживаемость в зависимости от наличия АГ среди мужчин и женщин 25-64 лет в российской популяции ($p < 0,0001$).

та 25-34 года смертей не отмечено и в отношении возраста выполнено объединение — референсной стала группа женщин 25-44 года. Значимым остаёт-

ся мужской пол ($OR=2,88$, $p < 0,001$) — даже в большей степени, чем для ОС. Для сердечно-сосудистой смертности для женщин значимыми дополнитель-

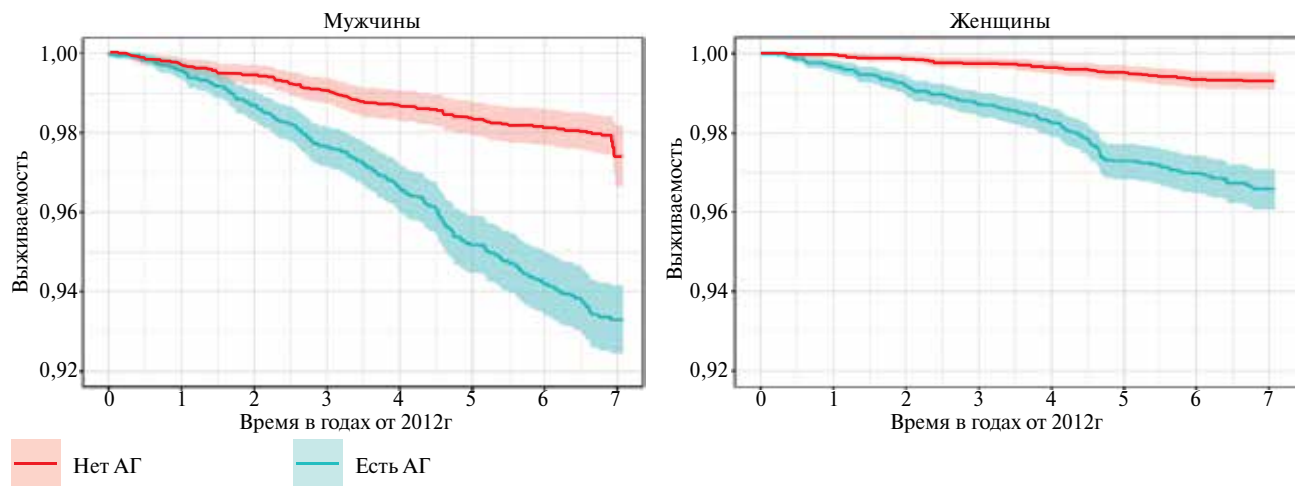
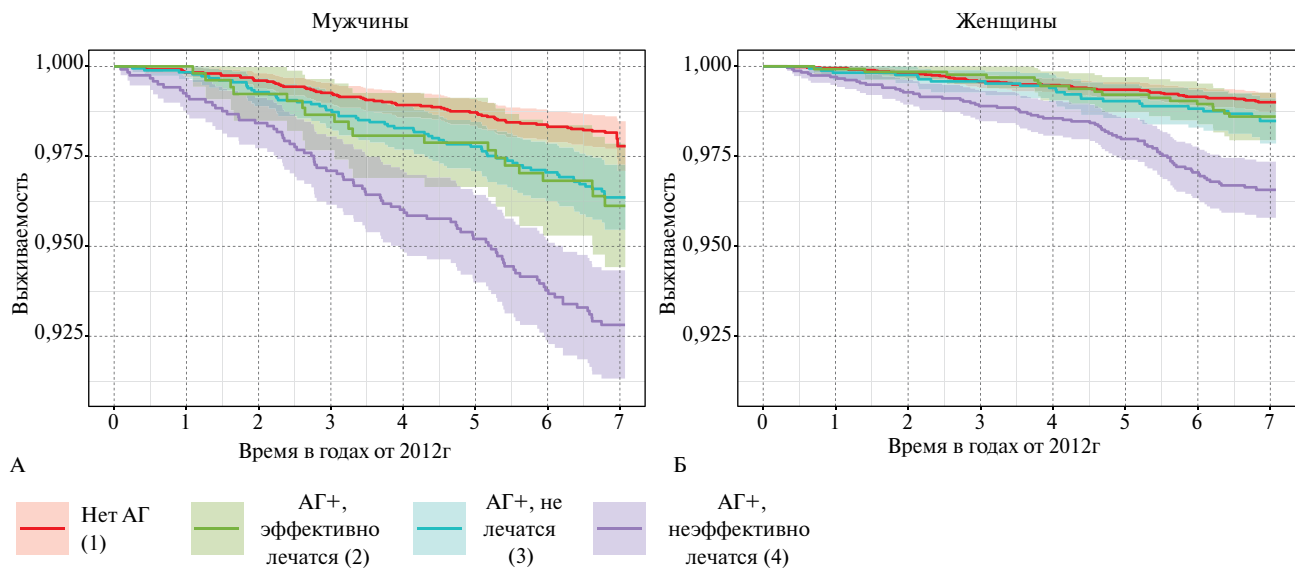


Рис. 4 Выживаемость в зависимости от наличия АГ с учетом нефатальных конечных точек среди мужчин и женщин 25-64 лет в российской популяции ($p < 0,0001$).



* Парные сравнения с поправкой Холма:
1-2 $p=0,018$; 1-3 $p=0,001$; 1-4 $p=0,000$;
2-3 $p=0,834$; 2-4 $p=0,018$; 3-4 $p=0,000$

Парные сравнения с поправкой Холма:
1-2 $p=0,456$; 1-3 $p=0,335$; 1-4 $p=0,000$;
2-3 $p=0,842$; 2-4 $p=0,002$; 3-4 $p=0,002$

Рис. 5 Выживаемость в зависимости от статуса АГ среди мужчин (А) и женщин (Б) 25-64 лет в российской популяции*.

Примечание: * — различия кривых: Женщины ВСЕ с 4й; Мужчины (нет различий только между 2 и 3
1-2 $p=0,018$; 1-3 $p=0,001$; 1-4 $p=0,000$; 2-3 $p=0,834$; 2-4 $p=0,018$; 3-4 $p=0,000$

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

но становятся проживание в селе, ожирение и гипертриглицеридемия. Для мужчин исчезает значимость тревоги и перенесённого инсульта. Вместе с тем для обоих полов выявлены достоверные положительные связи АГ и сердечно-сосудистой смертности.

В многофакторном анализе показано, что значимость возраста несколько снижается. Для мужчин остаётся значимым проживание в городе, отсутствие высокого дохода, курение в настоящий момент, тахикардия и инсульт в анамнезе. Интересно, что значимость АГ уходит. Для женщин значимыми для

сердечно-сосудистой смертности остаются курение, тахикардия и, по-прежнему, наличие АГ.

Изучение вклада АГ было выполнено с учётом комбинированной конечной точки, включавшей смерть от ССЗ, а также нефатальные события — ИМ, инсульты в когорте. Кривые выживаемости мужчин и женщин, имеющих АГ, располагаются статистически значимо ниже, чем у лиц без заболевания $p < 0,0001$ (рисунок 4). Наличие АГ увеличивает риск наступления комбинированной конечной точки как для мужчин, так и для женщин ($p < 0,001$). Причём это влияние выражено сильнее, чем на ОС

Таблица 3

ОР общей смертности в зависимости от статуса АГ заболеваний среди мужчин и женщин
25-64 лет в российской популяции (модель Кокса с поправкой на возраст)

Статус АГ	Мужчины		Женщины	
	ОР	p	ОР	p
Отсутствие АГ	референс	-	референс	-
АГ+, лечатся, эффективно	1,17	0,548	0,74	0,301
АГ+, не лечатся	1,28	0,174	0,89	0,650
АГ+, лечатся, неэффективно	1,83	0,001	1,59	0,018

и сердечно-сосудистую смертность — модель Кокса с поправкой на возраст оставляет значимым наличие АГ как для мужчин (ОР=1,57, $p<0,001$), так и для женщин (ОР=2,38, $p<0,001$).

Для более углублённого анализа были построены кривые Каплана-Мейера в зависимости от статуса АГ для ОС и смертности от ССЗ. Кривая выживаемости у мужчин (рисунок 5 А), не имеющих АГ (красная кривая), располагается достоверно выше, чем у лиц с заболеванием. Кривые выживаемости у лиц, не принимающих препараты (голубая кривая) и лечащихся эффективно (зеленая кривая), располагаются ниже красной кривой, но не различаются между собой. Худшая выживаемость — у имеющих АГ, но неэффективно лечащихся (лиловая кривая). У женщин в целом кривые дожития имеют более пологую форму. Однако и у женщин неэффективное лечение статистически значимо ухудшает выживаемость (рисунок 5 Б).

После анализа с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст значимо ассоциированной с ОС осталась лишь группа неэффективного лечения независимо от возраста (таблица 3).

Обсуждение

Нарастающее бремя ХНИЗ в РФ, как и во многих странах мира, обуславливает увеличение нагрузки на систему здравоохранения. Интерес к АГ со стороны медицинской общественности неслучаен. АГ в РФ — одно из распространённых и социально-значимых заболеваний [3, 5], кроме того — один из важных модифицируемых ФР ССЗ [13]. Всестороннее изучение АГ — важная составляющая стратегии по снижению смертности в РФ. Изучить характеристики АГ позволяет формат эпидемиологических исследований с последующим проспективным наблюдением. Вклад повышенного АД в снижение продолжительности жизни в российской популяции весьма высок — в московской когорте он составляет >12 лет для САД [9], значимость АГ для увеличения ОС и смертности от ССЗ демонстрируют работы, выполненные на региональном уровне — в Томске, Новосибирске, Рязани [7, 10, 11]. Исследование, выполненное в Шанхае

с 2002 по 2020гг и включившее 223097 пациентов с АГ, продемонстрировало, что на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий в когорте влияние оказывает увеличение возраста пациентов с АГ, степень АГ и длительность анамнеза заболевания и подчеркнуло важность контроля АД для снижения риска осложнений [14].

Настоящий анализ продемонстрировал, что наличие АГ достоверно ухудшает показатели выживаемости в РФ, в т.ч. сердечно-сосудистой, и подчеркнул роль АГ не только как заболевания, но и как мощного ФР ХНИЗ. Риск развития нефатальных сердечно-сосудистых событий при наличии АГ также увеличен. Отдельного внимания заслуживают кривые выживаемости в зависимости от статуса АГ — категория неэффективно леченых больных имеет статистически значимо более низкие показатели в сравнении с теми, кто лечится эффективно и не лечится совсем. Этот факт удручает, поскольку демонстрирует недоработки врачей по подбору эффективной антигипертензивной терапии; вместе с тем он подчеркивает важность включения таких больных в систему диспансерного наблюдения, где им будет уделено более пристальное внимание.

В РФ после двух значимых скачков уровня смертности, наблюдаемых в 1990-1993гг в 1998-2003гг, наблюдается плавное снижение этого показателя. Как отмечают Бойцов С.А. и др. (2018), в большей мере это снижение произошло за счёт снижения смертности от ССЗ [15]. Несмотря на рост распространённости АГ в РФ, за 20-летний период значимо увеличился охват лечением больных АГ и его эффективность [5]. За период, прошедший с момента проведения Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение АГ в РФ”, снизилась доля лиц с высокими цифрами давления ($\geq 160/95$ мм рт.ст.) преимущественно за счёт женской части популяции; увеличилась доля лиц, контролируемых АД, среди всех имеющих АГ — с 14,9 до 23,1% [3, 5]. Снижение популяционного уровня АД и улучшение контроля АГ в значительной мере могут способствовать снижению смертности от ССЗ, что продемонстрировано в Чешской популяции [16]. Роль снижения САД в значимом уменьшении риска развития ССЗ и ОС

отражена в систематическом обзоре с метаанализом, выполненном Bundy JD, et al. (2017), где минимальный риск отмечен при уровне САД 120-124 мм рт.ст. [17], значимость контроля АД для снижения смертности от ССЗ отображена в работе Brunström M, et al. (2018) [18]. В систематическом обзоре с метаанализом Sakima A, et al. (2019), показано, что достижение АД <130/80 мм рт.ст. (что несколько ниже существующих в РФ пороговых значений) связано со значительным сокращением основных сердечно-сосудистых событий [19]. На московской когорте >55 лет, наблюдаемой в НМИЦ ТПМ, была показана значимая ассоциация повышенного уровня АД, особенно среди получающих лечение, со смертностью от всех причин и от ССЗ [20].

Таким образом, перед медицинской общественностью в РФ стоит большая и трудная задача — увеличение доли эффективно леченных лиц среди имеющих АГ и, как следствие, — рост числа контролируемых АД. В настоящий момент в РФ среди всех лиц с АГ эффективно лечится около половины лиц, находящихся на АГП, а контролируют АД лишь каждый седьмой мужчина и каждая четвертая женщина [3, 5], тогда как в США и Канаде — 71 и 82%, соответственно [21]. Факторы, ассоциированные с неэффективным лечением АГ в РФ, были детально проанализированы в работе Шальной С.А. и др. [22] и позволили описать портрет таких больных — это пациенты пожилого возраста, имеющие ожирение, чаще злоупотребляют ал-

коголем — как мужчины, так и женщины. В 2 раза чаще у них отмечается тахикардия. Воздействие на эти ФР на популяционном уровне также является значимым ресурсом по увеличению контроля АД в РФ, что дает дополнительный ресурс по снижению смертности. При достоверном снижении выживаемости при наличии АГ, особое внимание врача должно быть приковано к неэффективно лечимым больным, что может быть решено в рамках диспансерного наблюдения.

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

#Региональные исполнители исследования ЭССЕ-РФ, участвовавшие в сборе и первичной обработке одномоментного и проспективного фрагментов исследования ЭССЕ-РФ: **Вологда:** Ильин В.А., Калашников К.Н., Попов А.В.; **Воронеж:** Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И.; **Владивосток:** Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; **Иваново:** Романчук С.В., Шутемова Е.А.; **Красноярск:** Байкова О.А., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Шабалин В.В., Филоненко И.В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И.; **Томск:** Карпов Р.С., Кавешников В.С.; **Тюмень:** Сторожок М.А., Шалаев С.В.; Кемерово: Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Табакаев М.В.

Литература/References

1. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальная С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
2. Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA. Treatment of hypertension in patients at high risk. Monotherapy or combination? Lechaschij vrach. 2016;7:17-23. (In Russ.) Шальная С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2017; 7:17-23.
3. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;14(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальная С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):415-23. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):415-23. doi:10.20996/1819-6446-2020-05-03.
5. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальная С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
6. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
7. Simonova G, Nikitin Yu, Glushanina O, et al. Arterial hypertension and the risk of cardiovascular mortality in an urban Siberian population. The Siberian Scientific Medical Journal. 2006;4(122):88-92. (In Russ.) Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Глушанина О.М. и др. Артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистой смертности в городской сибирской популяции. Сибирский научный медицинский журнал. 2006;4(122):88-92.

8. Akimova EV, Pushkarev GS, Gafarov VV, et al. Risk of cardiovascular death in relation to blood pressure levels in Tyumen men and women: results of a 12-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):70-4. (In Russ.) Акимова Е.В., Пушкарев Г.С., Гафаров В.В. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):70-4.
9. Konstantinov VV, Deev AD, Balanova luA, et al. The cardiovascular risk profile and its contribution to survival in Moscow men and women aged 35-64 years. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(1):3-7. (In Russ.) Константинов В.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет. *Профилактическая медицина*. 2013;16(1):3-7.
10. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):32-7. (In Russ.) Долгалёв И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):32-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.
11. Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):42-8. (In Russ.) Филиппов Е.В., Воробьев А.Н., Добрынина Н.В. и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48.
12. Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *The Russian Journal of 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.
13. Danaei G, Lu Y, Singh GM. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(8):634-47.
14. Li Al, Zhu S, Hu Zh, et al. The distribution and epidemic characteristics of cerebrovascular disease in followed-up hypertension patients. *Sci Rep* 2021;11:9366. doi:10.1038/s41598-021-88127-5.
15. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(8):98-103. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;8:98-103. doi:10.17116/jnevro201811808198.
16. Cifková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens*. 2010;28(11):2196-203.
17. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):775-81. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
18. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
19. Sakima A, Satonaka H, Nishida N, et al. Optimal blood pressure targets for patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research. Hypertension Res*. 2019;42(4):483-95. doi:10.1038/s41440-018-0123-4.
20. Imaeva AE, Balanova YA, Kapustina AV, et al. Associations between blood pressure and mortality among middle-aged and elderly men and women: a Cohort Study. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2020;9:49-56. (In Russ.) Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование. *Экология человека*. 2020;9:49-56. doi:10.33396/1728-0869-2020-9-49-56.
21. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3:e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423.
22. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.

Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты

Ротарь О. П.¹, Бояринова М. А.¹, Толкунова К. М.¹, Могучая Е. В.¹, Алиева А. С.¹, Орлов А. В.², Колесова Е. П.¹, Ерина А. М.¹, Усольцев Д. А.^{1,4}, Солнцев В. Н.¹, Баранова Е. И.^{1,3}, Конради А. О.^{1,4}, Шляхто Е. В.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург;

²ГУП РК “Санаторий “Родина”, Ялта, Гаспра, Республика Крым; ³ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова” Минздрава России. Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить ассоциацию факторов сердечно-сосудистого риска с различными фенотипами сосудистого старения на примере популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

Материал и методы. Обследование популяционной выборки из 1600 жителей Санкт-Петербурга выполнено в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ. Участниками был заполнен вопросник с оценкой факторов риска, выполнено определение биохимических показателей сыворотки крови, проведены антропометрия, измерение артериального давления. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) методом апplanationной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия) выполнена у 524 человек, для анализа были отобраны 485 участников без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. Значение СРПВ ≤ 10 перцентиля СРПВ для здоровых лиц в каждой возрастной группе было условно принято критерием наличия феномена супернормального сосудистого старения (SUPERNOVA), значение СРПВ ≥ 90 перцентиля — феномена преждевременного сосудистого старения (EVA), значение СРПВ от 10 до 90 перцентиля — феномена нормального сосудистого старения (NVA).

Результаты. Распространенность феномена SUPERNOVA составила 9,7%, фенотипа EVA — 18,8%, NVA — 71,5%. У пациентов с сосудистым фенотипом EVA чаще регистрировалась артериальная гипертензия (60,4%) в сравнении с респондентами с фенотипом SUPERNOVA (17%) и реже высокая физическая нагрузка — 39,6 vs 53,2%. У участников с феноменом SUPERNOVA значимо реже регистрировались ожирение, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, дислиппротеинемия и распространенность чрезмерного потребления алкоголя по сравнению с группой с фенотипом EVA.

Заключение. Помимо артериальной гипертензии и дислиппротеинемии значимым предиктором преждевременного старения было совокупное влияние ожирения, сопровождающегося нарушением углеводного обмена с инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией. Среди поведенческих факторов риска более выраженная физическая активность и разумное потребление алкоголя являлись факторами, ассоциированными с супернормальным старением.

Ключевые слова: супернормальное сосудистое старение, преждевременное сосудистое старение, сосудистая жесткость, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, физическая активность.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Выражаем благодарность за участие в сборе материала и выполнении лабораторно-инструментальных исследований Паскарь Н. А., Темирову А. А., Парижской Е. Н., Карузину С. В., Дудоровой Е. А., Солдатенковой Н. А., Маликову К. Н., Тимофеевой Е. А., Баженовой Е. А., Беляевой О. Д.

Поступила 29/06-2021

Рецензия получена 28/07/2021

Принята к публикации 04/08-2021



Для цитирования: Ротарь О. П., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Могучая Е. В., Алиева А. С., Орлов А. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Усольцев Д. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2970. doi:10.15829/1728-8800-2021-2970

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rotar@almazovcentre.ru

Тел.: +7 (812) 702-37-56

[Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Бояринова М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-5601-0668, Толкунова К. М. — аспирант Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2083-0947, Могучая Е. В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0838-5390, Алиева А. С. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Орлов А. В. — к.м.н., руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0003-0696-8525, Колесова Е. П. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-1073-3844, Ерина А. М. — н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-0648-3421, Усольцев Д. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ “Центра персонализированной медицины”, программист Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8072-310X, Солнцев В. Н. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории математического моделирования Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2066-6542, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории метаболического синдрома Института эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г. Ф. Ланга с клиникой, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе Института сердца и сосудов, директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980].

Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants

Rotar O. P.¹, Boyarinova M. A.¹, Tolkunova K. M.¹, Moguchaya E. V.¹, Alieva A. S.¹, Orlov A. V.², Kolesova E. P.¹, Erina A. M.¹, Usoltsev D. A.^{1,4}, Solntsev V. N.¹, Baranova E. I.^{1,3}, Konradi A. O.^{1,4}, Shlyakhto E. V.¹

¹Almazov National Medical Research Center. Saint-Petersburg; ²Sanatorium "Rodina". Yalta, Gaspra, Republic of Crimea; ³First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg; ⁴Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics. Saint-Petersburg, Russia

Aim. To assess the association of cardiovascular risk factors with various vascular aging phenotypes using the St. Petersburg population sample as part of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study.

Material and methods. The current analysis, performed within the ESSE-RF multicenter observational study, included 1600 St. Petersburg residents. The participants filled out a questionnaire to assess risk factors. In addition, blood biochemical parameters, anthropometric characteristics, and blood pressure were evaluated. Pulse wave velocity (PWV) was assessed by applanation tonometry using the SphygmoCor device (AtCor, Australia) in 524 people. For analysis, 485 participants without prior cardiovascular events were selected. PWV ≤ 10 percentile of PWV for healthy individuals in each age group was considered as the criterion for supernormal vascular aging (SUPERNOVA) phenotype, the PWV ≥ 90 percentile — early vascular aging (EVA), the PWV of 10-90 percentile — normal vascular aging (NVA).

Results. The prevalence of SUPERNOVA phenotype was 9,7%, EVA — 18,8%, NVA — 71,5%. Patients with EVA phenotype were more likely to have HTN (60,4%) in comparison with those with SUPERNOVA phenotype (17%) and, less likely — high physical activity (39,6 vs 53,2%). Obesity, hyperglycemia, insulin resistance, hypercholesterolemia, dyslipoproteinemia, and excessive alcohol consumption were significantly less common in participants with SUPERNOVA phenotype compared with those with EVA phenotype.

Conclusion. In addition to HTN and dyslipoproteinemia, a significant predictor of premature aging was the cumulative effect of obesity, insulin resistance and hypertriglyceridemia. Among behavioral risk factors, higher physical activity and adequate alcohol consumption were factors associated with supernormal aging.

Keywords: supernormal vascular aging, early vascular aging, vascular stiffness, hypertension, dyslipoproteinemia, physical activity.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. We are deeply grateful for participation in material collection and performance of diagnostic investigations to Paskar N. A., Temirov A. A., Parizhskaya E. N., Karuzin S. V., Dudorova E. A., Soldatenkova N. A., Malikov K. N., Timofeeva E. A., Bazhenova E. A., Belyayeva O. D.

Rotar O. P.* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Orlov A. V. ORCID: 0000-0003-0696-8525, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Erina A. M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, Usoltsev D. A. ORCID: 0000-0001-8072-310X, Solntsev V. N. ORCID: 0000-0002-2066-6542, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
rotar@almazovcentre.ru

Received: 29/06-2021

Revision Received: 28/07-2021

Accepted: 04/08-2021

For citation: Rotar O. P., Boyarinova M. A., Tolkunova K. M., Moguchaya E. V., Alieva A. S., Orlov A. V., Kolesova E. P., Erina A. M., Usoltsev D. A., Solntsev V. N., Baranova E. I., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2970. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2970

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, EVA — early vascular aging (преждевременное старение сосудов), HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, NVA — normal vascular aging (нормальное старение сосудов), SUPERNOVA — супернормальное сосудистое старение.

Введение

Концепция “сосудистого возраста” в настоящее время привлекает все большее внимание исследователей в рамках оценки сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), с целью определения наиболее оптимальных диагностических и терапевтических подходов к менеджменту сердечно-сосудистых и, в целом, кардиометаболических нарушений. По сравнению с хронологическим (паспортным) возрастом, биологический (сосудистый) возраст является мерой, которая более точно отражает структурные и функциональные изменения, происходящие в организме по мере его старения [1]. Можно предположить, что, воздействуя на факторы, определяющие сосудистый возраст, возможно замедлить и старение организма в целом, а, значит,

повлиять и на ассоциированные с возрастом кардиометаболические заболевания. Известно, что с возрастом повышается сосудистая жесткость за счет снижения в артериальной стенке содержания эластина и увеличения количества коллагена [2]. В настоящее время “золотым стандартом” диагностики жесткости артерий является определение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [3]. Диагностика сосудистого возраста на основании определения артериальной жесткости является одним из способов оценки биологического возраста [4]. В зависимости от соотношения показателей хронологического и биологического возраста различают три фенотипа: преждевременное или раннее старение сосудов (EVA — early vascular aging) — жесткость

артерий соответствует более старшему хронологическому возрасту, нормальное старение сосудов (NVA — normal vascular aging) [5] — показатели артериальной жесткости соответствуют паспортному возрасту человека, и супернормальное сосудистое старение (SUPERNOVA) — жесткость артерий соответствует показателям более младшего хронологического возраста [6]. Подразделение на фенотипы сосудистого старения, согласно лишь уровню жесткости артерий, является условным — следует понимать, что, хотя артериальная жесткость сама по себе является отражением целого ряда факторов, тот или иной тип старения сосудов является результирующим значением показателей сосудистой жесткости, кардиометаболического статуса, а также отягощающих (системное воспаление, окислительный стресс и др.) и протективных (достаточная физическая активность и др.) факторов. Кроме хронологического возраста на сосудистое старение могут оказывать влияние как биологические факторы (нарушение углеводного и липидного обмена), так и поведенческие и социоэкономические факторы. В настоящее время не вполне изучен вклад различных биологических и поведенческих факторов в формирование того или иного фенотипа сосудистого старения.

Цель работы — исследование ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с вероятностью наличия различных фенотипов сосудистого старения на примере популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Материал и методы

В рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 гг. случайным образом было скринировано 1600 жителей Санкт-Петербурга обоего пола в возрасте 24–65 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (протокол № 193 от 08.10.2012). У респондентов было подписано информированное согласие, проведены антропометрия, измерение артериального давления (АД), определение биохимических показателей сыворотки крови и заполнен вопросник, состоящий из 12 модулей, разработанный на основе адаптированных международных методик [7].

Измерение массы тела проводилось на весах марки ВЭМ-150-Масса-К (Россия), роста при помощи ростомера РМ-1 Диакомс (Россия), окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. Группы участников с абдоминальным ожирением были сформированы согласно критериям метаболического синдрома JIS 2009 [8]: мужчины и женщины с окружностью талии ≥ 94 см и ≥ 80 см, соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела в кг к росту в м, возведенному в квадрат. Все респонденты были классифицированы на лиц с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²).

С помощью автоматического тонометра “Omron” (Япония) выполнялось двукратное измерение АД на правой руке с интервалом 2 мин, после отдыха в течение 5 мин в положении сидя. Участники, имеющие уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., а также принимающие антигипертензивную терапию, были определены в группу пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Исследование уровней в крови креатинина, глюкозы, инсулина, показателей липидного спектра — общего холестерина (ОХС), и ХС, входящего в состав липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также триглицеридов (ТГ) — было выполнено натошак (AbbotArchitect 8000, США). Пациенты с нарушением углеводного обмена были разделены на группу гипергликемии натошак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, но $\leq 6,9$ ммоль/л) и с сахарным диабетом (СД) — сообщение пациента при опросе и/или прием сахароснижающих препаратов. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле: глюкоза крови натошак $\times$ инсулин $\times 0,138$ (коэффициент, используемый для перевода ммоль/л в мкЕд/мл)/22,5) — HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [9]. Инсулинорезистентность диагностировалась при значении индекса HOMA $\geq 2,6$ [10]. По формуле СКД-EPI рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации. Также были сформированы группы лиц с повышенным уровнем ХС ЛНП ($> 3,0$ ммоль/л), сниженным уровнем ХС ЛВП (у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л), что расценивалось как дислипидопроteinемия, и повышенным уровнем ТГ ($> 1,7$ ммоль/л) (гипертриглицеридемия); повышение уровня ОХС $> 4,9$ ммоль/л расценивалось как гиперхолестеринемия. При разделении пациентов на группы учитывался прием гиполипидемической терапии [11].

Помимо биологических ФР были проанализированы следующие поведенческие и социально-экономические факторы: характер питания, статус курения, потребление алкоголя, продолжительность и качество сна, уровень образования, физическая активность, эмоциональный статус и уровень стресса. За избыточное потребление соли принималось досаливание готовой пищи и/или ежедневный/почти ежедневный прием соленых/маринованных продуктов. Недостаточным считалось потребление свежих овощей и фруктов < 3 штук в день, рыбы (200 г) < 1 –2 раз в нед. Избыточным считалось употребление ≥ 6 кусков/ложек сахара в день или ежедневный/почти ежедневный прием сладостей/кондитерских изделий. Избыточное потребление жиров регистрировалось в случае использования для приготовления пищи сливочного масла или сливочного масла и животного жира и/или добавления в пищу животного жира.

За достаточную физическую нагрузку была принята умеренная физическая нагрузка ≥ 150 мин/нед. Высокой физическая активность считалась в случае, когда умеренная физическая нагрузка респондента составляла > 300 мин/нед. Нахождение в положении сидя > 9 ч в будний день оценивалось как гиподинамия.

В ходе исследования была выполнена оценка качества и продолжительности ночного и дневного сна. Недостаточной считалась длительность сна < 6 ч/сут. Наличие трудностей с засыпанием диагностировалось в случае, когда участник испытывал сложности с тем, чтобы заснуть в течение минимум 30 мин > 3 раз/нед. Нарушение поддер-

Таблица 1

Референсные значения СРПВ (м/с)
в зависимости от возрастной группы

Возрастная категория (лет)	Медиана (10-90 перцентиль)
<30	6,1 (5,3-7,1)
30-39	6,4 (5,2-8,0)
40-49	6,9 (5,9-8,6)
50-59	8,1 (6,3-10,0)
>60	9,7 (7,9-13,1)

жания сна определялось в случае, если обследуемый испытывал трудности с засыпанием после пробуждения в ночное время или ранним утром >3 раз/нед. [12].

Эмоциональный статус определяли с использованием Госпитальной шкалы депрессии и тревоги — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [13]. При количестве баллов 8-10 диагностировалась субклинически выраженная тревога/депрессия, а если участник набирал ≥11 баллов — клинически выраженная тревога/депрессия.

Для оценки уровня воспринимаемого стресса использовалась шкала Коена — Cohen's Stress Scale/Perceived Stress Scale [14]. Вопросник включает в себя две субшкалы, одна из которых измеряет субъективно воспринимаемый уровень напряженности ситуации, а вторая — степень усилий, прилагаемых для преодоления данной ситуации. Шкала воспринимаемого стресса позволяет определить, насколько стрессовым был предыдущий месяц жизни у респондентов. Высоким и очень высоким уровень стресса считался в том случае, когда сумма баллов была ≥5.

К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. или бросивших курить <1 года назад. Был рассчитан индекс курения по формуле: (стаж курения × количество сигарет в день)/20.

Методом интервьюирования получены данные о частоте, объеме и типе потребляемых респондентами алкогольных напитков. Для оценки количества потребляемого этанола использовался вопросник, предложенный в исследовании RLMS (The Russia Longitudinal Monitoring Survey) [15]. Согласно полученным данным, участники были ранжированы на группы: употребляющие умеренное (мужчины ≤168 г этанола/нед., женщины ≤84 г этанола/нед.) и употребляющие чрезмерное (мужчины >168 г этанола/нед., женщины >84 г этанола/нед.) количество этанола. Чрезмерное потребление алкоголя было оценено и другим способом — с помощью вопросника AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test). Избыточным потребление алкоголя считалось в случае, когда суммарное количество баллов составляло 8 для мужчин и 7 для женщин [16].

Из представленной выборки случайным образом были отобраны 524 участника, которым была проведена оценка СРПВ методом апplanationной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия). Расчет каротидно-фemorального расстояния проводился по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012г [3]: расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии, см × 0,8. Электрокардиографические электроды накладывались на грудную клетку по стандартной методике. Апplanationным тонометром (диффузным полупроводниковым

пьезокристаллическим чувствительным элементом) регистрировались пульсовые волны в течение 10 с: сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем — общей бедренной артерии слева. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась СРПВ.

39 участников с ассоциированными клиническими состояниями в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе) были исключены из анализа, других критериев исключения не было. Данные о сопутствующей патологии, не относящиеся к кардиометаболическим нарушениям, в настоящем исследовании не учитывались. Путем интервьюирования пациентов были собраны сведения о сопутствующей антигипертензивной, сахароснижающей и липидснижающей терапии.

Оценка значения СРПВ была скорректирована с учетом возраста, для этого исследуемые были разделены по возрасту на 5 групп: лица <30 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, ≥60 лет. В качестве референсных значений СРПВ использовали данные, полученные в ходе крупного европейского исследования, которые представлены в статье [17]. Значение СРПВ ≤10 перцентилей СРПВ для здоровых лиц в каждой возрастной группе было критерием наличия феномена SUPERNOVA, значение СРПВ ≥90 перцентилей СРПВ для здоровых лиц было критерием наличия феномена EVA, а остальные участники вошли в группу нормального сосудистого старения — феномена NVA (таблица 1).

Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Данные обследования 485 человек (217 мужчин и 268 женщин) были пригодны для анализа, распределение участников в зависимости от возраста и фенотипа сосудистого возраста представлено на рисунке 1.

Наиболее часто регистрируемый сосудистый фенотип в представленной выборке — это нормальное сосудистое старение (71,5%), максимальная

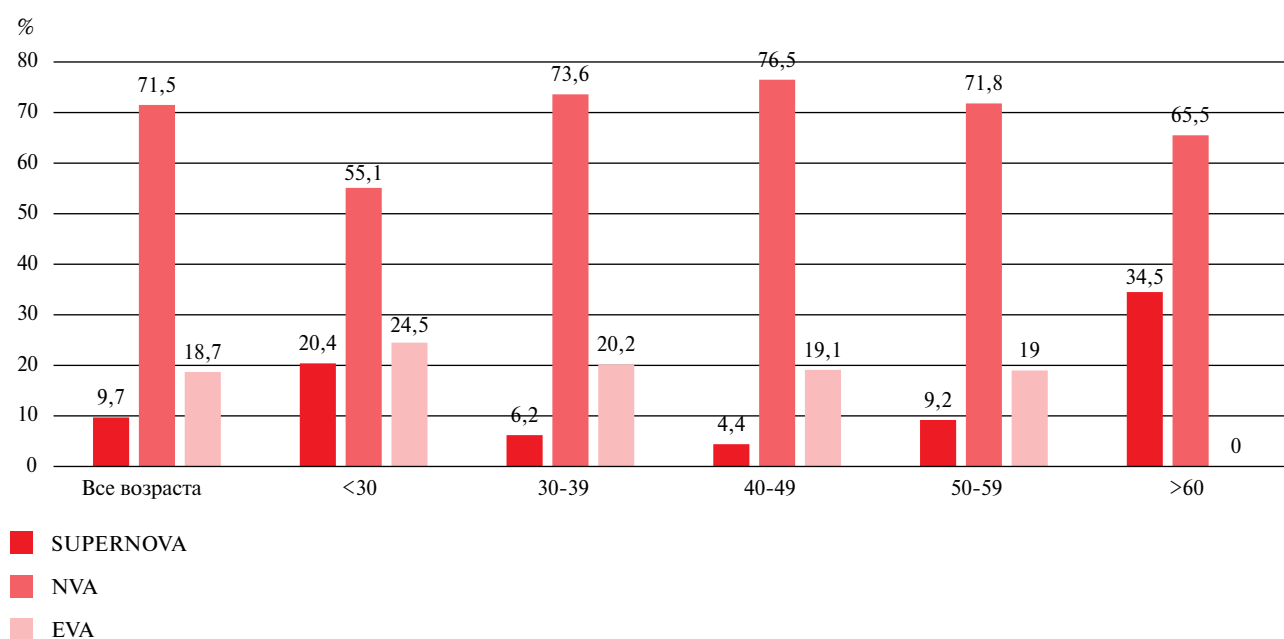


Рис. 1 Распространенность сосудистых фенотипов в зависимости от возраста.

Таблица 2

**Сравнительный анализ биологических ФР
в зависимости от фенотипа сосудистого старения**

Параметры	SUPERNOVA (n=47)	NVA (n=347)	EVA (n=91)	p
Возраст, лет	49,0 [32,5; 58,5]	45,0 [36,0; 52,0]	44,0 [35,0; 53,0]	0,146
Мужчины, %	34	40,6	65,9	2,11 ^{e-05}
ИМТ, кг/м ²	23,4 [21,2; 26,5]	26,7 [23,4; 29,98]	28,2 [25,7; 32,1]	2,89
ИМТ ≥30 кг/м ² , %	10,6	25,1	39,6	0,0001
ОТ ≥80 см у жен. и ≥94 см у муж., %	31,9	53,9	62,6	0,0015
САД, мм рт.ст.	118,5 [110,5; 130,0]	124,5 [115,0; 136,0]	139,5 [128,5; 153,3]	1,58
ДАД, мм рт.ст.	73,0 [67,3; 81,0]	76,5 [70,0; 84,0]	84,5 [76,3; 94,5]	3,45
АГ, %	17	32,3	60,4	1,37 ^{e-08}
Прием АГТ среди пациентов с АГ, %	10,6	17,6	24,2	0,062
Отягощенная наследственность по АГ, %	48,9	53,6	49,5	0,359
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,5; 6,3]	5,3 [4,7; 6,1]	5,5 [4,9; 6,4]	0,076
ОХС >4,9 ммоль/л*, %	53,2	68,3	73,6	0,018
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 [2,6; 4,0]	3,4 [2,9; 4,2]	3,6 [3,1; 4,5]	0,035
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л*, %	59,6	68,9	71,9	0,009
ХС ЛВП у муж. <1,0 и у жен. <1,2 ммоль/л*, %	14,9	21,9	31,9	0,014
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,3]	1,0 [0,8; 1,4]	1,4 [0,8; 1,99]	0,0002
ТГ >1,7 ммоль/л*, %	8,51	17,9	34,1	6,47 ^{e-05}
Прием гиполипидемических препаратов, %	2,1	1,73	1,1	0,61
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 [4,6; 5,4]	5,2 [4,9; 5,6]	5,5 [5,2; 6,1]	1,55
Гипергликемия натощак ≥5,6 ммоль/л, %	14,9	23,3	41,8	0,00011
СД, %	2,1	2,88	4,4	0,41
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	99,4 [95,2; 113,4]	103,0 [95,5; 111,0]	103,4 [96,1; 112,6]	0,59
Инсулинорезистентность, %	10,6	29,4	47,3	4,45 ^{e-06}

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, * — наличие гиполипидемической терапии.

распространенность которого представлена среди участников 30–60 лет. Общая распространенность феномена SUPERNOVA составила 9,7%, а фенотипа EVA — 18,8%. Результаты распределения фено-

типов в зависимости от возраста требуют осторожной трактовки, т.к. 12 пациентов из группы 60–65 лет были исключены из анализа в связи с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — воз-

Таблица 3

Характеристика участников с различными сосудистыми фенотипами
с учетом поведенческих и социально-экономических ФР

Параметр	SUPERNOVA	NORMA	EVA	p
Курение в настоящий момент, %	25,5	24,8	25,3	0,99
Индекс курения	7,8 [1,7; 13,1]	10,5 [3,6; 22,0]	12,5 [7,6; 9,5]	0,5
Курение в прошлом, %	27,7	27,4	26,4	0,85
Высшее образование, %	63,8	62,5	70,3	0,30
Оценка избыточного потребления алкоголя по опроснику AUDIT, %	2,1	7,2	13,2	0,004
Оценка избыточного потребления алкоголя суммарному количеству алкоголя, %	0	5,2	9,9	0,014
Избыточное потребление соли, %	38,3	46,7	45,1	0,57
Недостаточное потребление свежих овощей и фруктов, %	40,4	31,1	34,1	0,67
Избыточное потребление сладостей, %	70,2	66,3	57,1	0,15
Недостаточное потребление рыбы, %	91,5	94,8	95,6	0,38
Избыточное потребление жира, %	25,5	30,5	30,8	0,59
Время ходьбы в нед., мин	420 [210; 560]	420 [210; 525]	280 [210; 420]	0,09
Достаточная физическая активность, %	76,6	79,5	81,3	0,15
Высокая физическая активность, %	53,2	44,1	39,6	0,048
Чрезмерное нахождение в положении сидя, %	14,9	24,8	26,4	0,19
Наличие субклинической депрессии, %	12,8	9,2	5,5	0,14
Наличие клинически выраженной депрессии, %	2,1	2,8	0	0,25
Наличие субклинической тревожности, %	34,0	29,4	18,7	0,03
Наличие клинически выраженной тревожности, %	8,5	14,4	13,2	0,61
Высокий и очень высокий уровень стресса, %	65,9	79,5	70,3	0,8
Средняя продолжительность сна, ч	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	0,3
Недостаточная продолжительность сна (<6 ч), %	8,5	3,7	2,2	0,09
Наличие трудностей с засыпанием, %	21,3	14,1	12,1	0,19
Наличие трудностей с поддержанием сна, %	14,9	7,20	6,6	0,15

Примечание: AUDIT — Alcohol Use Disorder Identification Test.

можно, эти пациенты характеризовались именно EVA фенотипом.

Результаты сравнительного анализа трех фенотипов сосудистого старения представлены в таблице 2.

Фенотип EVA значимо чаще выявлялся у мужчин (65,9%). Пациенты с SUPERNOVA имели самый благоприятный метаболический фон: значимо реже встречалось ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена. Наиболее высокая распространенность АГ продемонстрирована в группе с синдромом EVA (60,4%), в то время как у респондентов с супернормальным сосудистым старением АГ зарегистрирована только в 17% случаев.

В таблице 3 представлена характеристика участников с различными сосудистыми фенотипами с учетом поведенческих и социально-экономических ФР.

У пациентов с супернормальным старением (SUPERNOVA) была выявлена более высокая физическая активность, распространенность субклинической тревожности и более низкая распространенность чрезмерного потребления алкоголя по сравнению с пациентами с EVA фенотипом.

Обсуждение

В популяционной выборке, состоящей из 485 жителей Санкт-Петербурга без сердечно-сосудистых осложнений в возрасте 25-64 лет, которым была проведена оценка сосудистого возраста с помощью определения артериальной жесткости, распространенность феномена SUPERNOVA составила 9,7% и EVA — 18,8%.

В настоящей выборке феномен EVA был более распространен среди участников мужского пола (65,9%), что, вероятно, связано с более высокой распространенностью ФР среди мужского населения. В испанском исследовании EVA study с участием 501 участника без ССЗ распространенность EVA феномена составила 16,6% с преобладанием среди мужчин 28,9% [18]. При оценке возрастного распределения в испанской выборке распространенность фенотипа EVA составила 14,1% только в группе 35 лет, в то время как в остальных возрастных группах (45-75 лет) была продемонстрирована сопоставимая распространенность на уровне 16,6-16,9%. В российской выборке получены неожиданные результаты: максимальная распростра-

ненность фенотипа преждевременного старения зарегистрирована в самой молодой группе — 24,5%, при отсутствии таких пациентов в самой старшей возрастной группе. Данный факт можно объяснить тем, что пациенты >60 лет ($n=12$), исключенные по причине наличия ССЗ, могли быть именно лицами с фенотипом преждевременного сосудистого старения — в настоящий момент это установить невозможно. При оценке распространенности феномена супернормального старения наблюдается другая парадоксальная ситуация: максимальная распространенность наблюдается в самой старшей группе (34,5%). При субанализе этой подгруппы пациентов наблюдается более благоприятный профиль ФР по сравнению с остальными участниками группы супернормального старения: более высокая частота приема антигипертензивной терапии (АГТ): 66 vs 10,6%, приема статинов: 10 vs 2,1%, низкой распространенности курения: 10 vs 25,5%, отсутствия злоупотребления алкоголем и достаточной физической активностью: в 100% случаев.

При субанализе подгруппы молодых участников с феноменом EVA выявлены относительно высокая распространенность СД (16,6 vs 4,4% во всей группе EVA феномена), чрезмерного употребления алкоголя (16,6 vs 13,3%), и курения (курят в настоящий момент или курили в прошлом половина участников).

АД является одним из основных факторов, влияющих на артериальную жесткость. По результатам настоящего исследования самая высокая распространенность АГ выявлена среди участников с преждевременным сосудистым старением, а самая низкая — у лиц с SUPERNOVA фенотипом. Уровень АД и структурно-функциональные свойства сосудистой стенки тесно взаимосвязаны при развитии АГ. Сильная ассоциация предполагает, что их временная связь двунаправлена, как “улица с двусторонним движением”, основана на биологии сосудистой стенки и гемодинамике; т.е. они взаимно влияют на процесс старения [19]. В исследовании сердца Bogalusa авторы изучили временную связь между АД и показателями артериальной функции и установили, что повышенное АД предшествовало увеличению жесткости крупных артерий в молодом возрасте [20]. Однако механизмы, лежащие в основе развития АГ, могут быть различными в более молодом и более старшем возрастах. В другом исследовании было продемонстрировано, что артериальная жесткость является значимым независимым предиктором, способствующим повышению уровня АД, и развития АГ [21].

Возможно, что именно бо́льшая комплаентность к антигипертензивной терапии способствовала предотвращению возраст-зависимых изменений при АГ. Согласно данным некоторых исследований, АГ — это неизбежное следствие старе-

ния, т.к. старение вызывает повышение жесткости артерий и нагрузки на миокард, а усиление периферического сопротивления провоцирует систолическую АГ. Постоянная АГТ затормаживает возникновение возраст-зависимой АГ, поэтому превентивное назначение препаратов для снижения АД может способствовать нормотензивному старению. Иными словами, старение неизбежно, а АГ предотвратима [22, 23].

Еще одним из важных модифицируемых ФР сосудистого старения является ожирение. В исследовании Whitehall II, в котором приняли участие 3789 мужчин и 1383 женщины, было установлено, что каждое увеличение стандартного отклонения от средних значений ИМТ, ОТ, отношения ОТ/ОБ и процента жировой массы независимо предсказывало прогрессивное увеличение СРПВ [24]. В настоящем исследовании у лиц с феноменом SUPERNOVA, в сравнении с участниками с EVA, ожидаемо реже встречалось общее и абдоминальное ожирение. В Балтиморском проспективном исследовании старения, в котором приняли участие 354 мужчин и 423 женщин 21-94 лет без значимых ССЗ, также была продемонстрирована связь между бо́льшей ОТ и увеличением СРПВ, которая была более выражена с возрастом у женщин [25]. Интересно отметить, что ассоциация более высокого уровня ИМТ, а также уровня ХС ЛНП с более жесткими артериями отмечается уже в подростковом возрасте [26]. Таким образом, можно предположить, что избыточная масса тела или ожирение, возникшие в молодом возрасте, и сохраняющиеся в течение жизни, будут приводить к ускоренному сосудистому старению во взрослом возрасте.

По результатам представленного исследования участники с SUPERNOVA имели более благоприятный метаболический статус по сравнению с лицами, которые имели сосудистый фенотип EVA или NVA. В исследовании Whitehall II у 4386 участников без СД индекс НОМА-IR был связан с прогрессированием СРПВ. Однако авторы отмечают, что дополнительная корректировка на ИМТ ослабила ассоциацию с индексом НОМА-IR [27]. Авторы предполагают, что даже у лиц без СД незначительные различия в глюкометаболическом статусе оказывают значимое влияние на сосудистую жесткость.

Существует достаточно доказательств благотворного влияния физических упражнений на состояние сосудистой стенки [28]. В исследовании Whitehall II, в котором 5196 взрослым дважды (в 65 лет и 70 лет) измеряли СРПВ, авторы продемонстрировали, что каждый час/нед. умеренной или интенсивной физической активности (занятие в фитнес центре или велоспорт) был связан с более низким 5-летним прогрессированием СРПВ (на 0,02 м/с), тогда как каждый час сидячего времени был связан с бо́льшим 5-летним прогрессировани-

ем СРПВ (на 0,007 м/с). Кроме того, увеличение физической активности было связано с более низким 5-летним прогрессированием СРПВ (на 0,16 м/с). По результатам исследования более активный образ жизни вели пациенты с супернормальным сосудистым старением, в то время как участники с преждевременным сосудистым старением более длительное время проводили в положении сидя, что согласуется с имеющимися данными о благоприятном влиянии физических упражнений на сосудистую стенку [29]. По результатам другого исследования авторы также продемонстрировали, что регулярные аэробные упражнения умеренной интенсивности, которые могут быть доступны большинству пациентов, способны снижать артериальную жесткость [30].

Группой авторов продемонстрировано, что недостаточная продолжительность сна связана с повышением симпатической активности и снижением секреции мелатонина, который обладает эндотелий-защитными свойствами, что, в свою очередь, может негативно влиять на эндотелиальную функцию [31]. В настоящем исследовании не было получено значимых различий ни в продолжительности, ни в качестве сна между подгруппами с различными фенотипами сосудистого старения. Возможно, отсутствие ассоциации сна с артериальной жесткостью в исследовании можно объяснить в целом достаточной средней продолжительностью сна у респондентов (7-8 ч) с очень небольшим процентом лиц, чья продолжительность сна составила <6,5 ч.

В настоящее время связь между потреблением алкоголя и сосудистой жесткостью изучена недостаточно хорошо. В одних исследованиях авторы предполагают положительное влияние небольших доз алкоголя на сосудистую жесткость [32], в то время как другие исследователи не выявляют никаких положительных эффектов [33]. Согласно данным проспективного когортного исследования, мужчины, регулярно потребляющие >112 г этанола/нед., имели более высокую СРПВ по сравнению с участниками с умеренным приемом алкоголя [34]. По результатам настоящей работы достоверные различия были продемонстрированы в распространенности употребления этанола между группами с различными сосудистыми фенотипами. Чрезмерное употребление алкоголя зарегистрировано в группе EVA, в то время как самая низкая распространенность избыточного потребления алкоголя была в группе SUPERNOVA.

Интересным является выявленный нами факт более низкого уровня субклинической тревожности у лиц с EVA фенотипом, в то время как у трети лиц с SUPERNOVA фенотипом определяется субклиническая тревожность. Здесь может участвовать несколько факторов. Как уже было продемонстрировано, лица с супернормальным старением сосу-

дов являются более здоровыми по метаболическим показателям, а также физически более активными, что может быть отражением выраженной озабоченности собственным здоровьем, которая, в свою очередь, может переходить в тревожность из-за страха болезней. Пациенты с EVA фенотипом характеризуются избыточным потреблением алкоголя: известен механизм воздействия алкоголя на центральную нервную систему с активацией рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и/или увеличением высвобождения ГАМК. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге, что также может приводить к более низкому уровню фоновой тревожности в данной группе пациентов. Однако хроническое потребление алкоголя приводит к толерантности ГАМК-рецепторов, истощению витаминов B₁ и B₉ и повышению уровня тревожности [35, 36]. В настоящем исследовании суммарная длительность употребления алкоголя не уточнялась. Представляет интерес выявленная в исследованиях ассоциация приема АГТ с более низким уровнем тревоги и более благополучным психологическим состоянием [37]. В данном исследовании у лиц с фенотипом EVA отмечается самая высокая частота приема АГТ, а в группе фенотипа SUPERNOVA — низкая. По мнению авторов вышеуказанной публикации, ассоциация терапии со снижением уровня тревоги может объясняться влиянием антигипертензивных препаратов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, которая, помимо участия в регуляции АД, является стресс-регулирующей системой. Кроме того, некоторые группы препаратов для лечения АГ (периндоприл, амлодипин) модифицируют уровень нейротрофического фактора головного мозга, что также ассоциируется с благоприятным психологическим статусом.

Артериальная жесткость отражает не только текущий артериальный ущерб (влияние возраста, ФР и внутреннюю восприимчивость к ним), но и его регрессию (когда происходит терапевтическое воздействие) или прогрессирование (когда воздействие продолжается или терапевтические влияния недостаточны). СРПВ отличается от обычного “снимка”, который врачи получают от своих пациентов, когда они измеряют только АД, уровень ХС и гликемию. Таким образом, артериальная жесткость имеет более высокое прогностическое значение для сердечно-сосудистых событий, чем классические оценки сердечно-сосудистого риска [38].

Заключение

На основании показателей артериальной жесткости, измеренной путем определения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны у 485 жителей Санкт-Петербурга 25-64 лет без диагностированных сердечно-сосудистых

осложнений, были получены данные о распространенности различных фенотипов старения сосудов. Распространенность фенотипа раннего сосудистого старения — EVA — составила 18,8%, а супернормального сосудистого старения — SUPERNOVA — 9,7%. Феномен EVA был более распространен среди участников мужского пола (65,9%). Помимо артериальной гипертензии и дислипотеинемии значимым предиктором преждевременного старения было совокупное влияние ожирения, сопровождающееся нарушением углеводного обмена с инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией. Среди поведенческих ФР более выраженная физическая активность и разумное потребление алкоголя являлись факторами, ассоциированными с супернормальным старением.

Определение раннего сосудистого старения и супернормального сосудистого старения может способствовать лучшему таргетному воздействию на ФР для замедления сосудистого старения и предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Благодарности. Выражаем благодарность за участие в сборе материала и выполнении лабораторно-инструментальных исследований Паскарь Н. А., Темирову А. А., Парижской Е. Н., Карузину С. В., Дудоровой Е. А., Солдатенковой Н. А., Маликову К. Н., Тимофеевой Е. А., Баженовой Е. А., Беляевой О. Д.

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

Литература/References

1. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:E4104-10. doi:10.1073/pnas.1506264112.
2. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.
3. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
4. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):264-74. doi:10.1177/2047487314566999.
5. Koopman JJE, Kuipers RS. From arterial ageing to cardiovascular disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1676-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)30763-8.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
7. 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. *Профилактическая медицина*. 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.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-29. doi:10.1007/BF00280883.
10. Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, glucose metabolism, and glaucoma: the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *PloS One*. 2014;9(11):e112460. doi:10.1371/journal.pone.0112460.
11. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
12. Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *Sleep*. 2015;38(8):1161-83. doi:10.5665/sleep.4886.
13. 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.x.
14. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-96.
15. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. (Study protocol). *BMC PublicHealth*. 2006;6:255-64. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
16. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption—II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
17. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Reference values for arterial stiffness collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factor: "Establishing normal and reference values". *Eur Heart J*. 2010;31:2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
18. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, et al; EVA Investigators. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population:

- Early Vascular Ageing Study. *J Hypertens.* 2020;38(6):1110-22. doi:10.1097/HJH.0000000000002373.
19. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension.* 2014;64(2):210-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449.
20. Chen W, Li S, Fernandez C, et al. Temporal Relationship Between Elevated Blood Pressure and Arterial Stiffening Among Middle-Aged Black and White Adults: The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(7):599-608. doi:10.1093/aje/kwv274.
21. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(6):667-73. doi:10.1038/ajh.2011.19.
22. Nair T, Ram CVS. Normotensive aging: finally, an 'iron in the fire'. *J Hypertens.* 2021;39(6):1102-3. doi:10.1097/HJH.0000000000002804.
23. The China PEACE Collaborative Group. Association of age and blood pressure among 3.3 million adults: insights from China PEACE million persons project. *J Hypertens.* 2021;39(6):1143-54. doi:10.1097/HJH.0000000000002793.
24. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension.* 2015;66(2):294-300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05494.
25. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2013;62(5):934-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
26. Zachariah JP, Wang Y, Newburger JW, et al. Biological Pathways in Adolescent Aortic Stiffness. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e018419. doi:10.1161/JAHA.120.018419.
27. McEniery CM, Wilkinson IB, Johansen NB, et al. Nondiabetic Glucometabolic Status and Progression of Aortic Stiffness: The Whitehall II Study. *Diabetes Care.* 2017;40(4):599-606. doi:10.2337/dc16-1773.
28. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationship between physical activity and plasma fibrinogen concentrations in adults without chronic diseases. *PLoS One.* 2014;9(2):e87954. doi:10.1371/journal.pone.0087954.
29. Schmidt-Trucksäss A, Weisser B. Vaskuläres Altern, Hypertonie und körperliche Aktivität [Vascular aging, arterial hypertension and physical activity]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(46):2367-71. German. doi:10.1055/s-0031-1292053.
30. Wong A, Kwak YS, Scott SD, et al. The effects of swimming training on arterial function, muscular strength, and cardiorespiratory capacity in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause.* 2018;26(6):653-8. doi:10.1097/GME.0000000000001288.
31. Agabiti-Rosei C, Favero G, De Ciuceis C, et al. Effect of long-term treatment with melatonin on vascular markers of oxidative stress/inflammation and on the anticontractile activity of perivascular fat in aging mice. *Hypertens Res.* 2017;40(1):41-50. doi:10.1038/hr.2016.103.
32. Karimi L, Mattace-Raso FU, van Rosmalen J, et al. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: The Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2016;34:853-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000861.
33. Charakida M, Georgiopoulos G, Dangardt F, et al. Early vascular damage from smoking and alcohol in teenage years: the ALSPAC study. *Eur Heart J.* 2019;40(4):345-53. doi:10.1093/eurheartj/ehy524.
34. O'Neill D, Britton A, Brunner EJ, et al. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association with Arterial Aging: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e005288. doi:10.1161/JAHA.116.005288.
35. Xu H, Li H, Liu D, et al. Chronic Voluntary Alcohol Drinking Causes Anxiety-like Behavior, Thiamine Deficiency, and Brain Damage of Female Crossed High Alcohol Preferring Mice. *Front Pharmacol.* 2021;12:614396. doi:10.3389/fphar.2021.614396.
36. Wang SC, Chen YC, Chen SJ, et al. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6413. doi:10.3390/ijms21176413.
37. Korosi B, Laszlo A, Tabak A, et al. The impact of currently recommended antihypertensive therapy on depression and other psychometric parameters: preliminary communication. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2017;19(1):11-22.
38. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5. doi:10.1161/hy0102.099031.

Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона

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. В рамках пилотного исследования изучить потенциальную значимость сердечного тропонина I (сТnI) в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции 35-64 лет одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

Материал и методы. Исследование базируется на данных наблюдательного проспективного исследования ЭССЕ-РФ, полученного на выборке из населения одного из регионов. В анализ включались социально-демографические переменные, факторы риска, ССЗ в анамнезе. Уровень сТnI измеряли с ноября по декабрь 2021 г в образцах сыворотки крови, хранимых при -70° С, с помощью высокочувствительного иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, Abbot Park IL, США). В качестве конечных точек анализировалась жесткая конечная точка (КТ) — смерть от ССЗ и перенесенный инфаркт миокарда и комбинированная сердечно-сосудистая КТ, включавшая смерть от ССЗ, новые случаи инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца и реваскуляризации. Медиана наблюдения за смертностью составила 5,5 лет. Всего в анализ включено 1120 человек в возрасте 35-64 лет.

Результаты. Анализ ассоциации SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и сТnI показал существенную разницу в стратификации риска по этим двум показателям. У женщин в категории высокого риска развития комбинированных сердечно-сосудистых событий (ССС) по уровню сТnI КТ не наблюдалось совсем. У мужчин умеренного и высокого риска доля КТ увеличивается с увеличением риска по сТnI. Кривые выживаемости, соответствующие первым 3-м квинтилям распределения по сТnI, не расходились, и, следовательно, количество СССР в этих группах не различалось. В то же время кривые, соответствующие 4-му и 5-му квинтилям, значимо отличались от первых 3-х, что свидетельствует о более высоком риске СССР у обследуемых из этих групп ($p < 0,001$). Учитывая, что в группе высокого риска по уровню сТnI было всего 3 КТ, был проведен анализ выживаемости для низкого риска vs умеренного и высокого. Полученные кривые достоверно расходятся ($p = 0,006$). Для оцен-

ки связи между уровнем сТnI и КТ анализировали модели пропорциональных рисков Кокса. Показано, что сам по себе сТnI или его логарифм значимо ассоциирован с жесткими и комбинированными КТ. Отрезная точка уровня сТnI, равная 12/10 пг/мл (мужчины/женщины), была связана с жесткой КТ, а точка 6/4 пг/мл — с комбинированной КТ. Следует отметить, что рекомендованная отрезная точка 6/4 пг/мл близка к верхнему квартилю распределения сТnI в европейской популяции. Для населения РФ верхний квартиль соответствует уровню сТnI 3,5/2,1 пг/мл, что свидетельствует о необходимости снижения критических значений сТnI в российской популяции. Для оценки реклассификации риска были проанализированы модели Кокса с использованием индекса реклассификации NRI (Net Reclassification Index), $NRI_{survival}$ для анализа выживаемости. Для категориальных переменных использовали категориальный индекс реклассификации $NRI_{categorical}$. Оба метода включения сТnI в модель значимо улучшают классификацию риска жестких КТ у мужчин.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость снижения пороговых значений для прогнозирования комбинированной КТ, в частности, у российских мужчин. сТnI обладает самостоятельным влиянием на возникновение любых СССР и добавление его к SCORE улучшает прогнозирование рисков этих событий среди мужчин. Однако полученные данные являются предварительными и требуют уточнения на большем объеме обследованных. Вместе с тем, очевидно, что определение уровня сТnI может играть значительную роль в оценке сердечно-сосудистого риска и быть маркером неблагоприятного прогноза в российской популяции.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, сердечно-сосудистый риск, смертность, тропонин, сердечный тропонин.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, сотрудников лаборатории «Банк биологического материала» и Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А. — д.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. — 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].

России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Большое спасибо Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Поступила 02/07-2021

Рецензия получена 06/07-2021

Принята к публикации 07/07-2021



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 ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980

Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region

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. As part of a pilot study, to investigate the potential significance of cardiac troponin I (cTnI) in assessing the risk of cardiovascular diseases (CVD) in general population aged 35-64 years of one of the regions from the ESSE-RF study.

Material and methods. The study is based on the ESSE-RF observational prospective study using a sample from one Russian region. The analysis included socio-demographic variables, risk factors, history of CVD. The cTnI level was measured from November to December 2021 in serum samples stored at -70° C using high sensitivity chemiluminescent microparticle immunoassay using Architect Stat High Sensitivity Troponin I (Abbott) reagents on an Architect i2000SR immunoassay analyzer (Abbott, Abbot Park IL USA). The endpoints were hard (cardiovascular death and myocardial infarction) and composite endpoints (cardiovascular death, new cases of myocardial infarction, stroke, coronary artery disease and revascularization). The median follow-up was 5,5 years. In total, the analysis included 1120 people aged 35-64 years.

Results. Analysis of the associations between Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and cTnI showed a significant difference in risk stratification for these two parameters. In women from cTnI-related high-risk category for cardiovascular events (CVE), there were no endpoints at all. In men of moderate and high risk, the proportion of endpoints increases with increasing cTnI-related risk. The survival curves corresponding to first 3 quintiles of cTnI risk distribution did not diverge, and, therefore, the number of CVEs in these groups did not differ. At the same time, the curves corresponding to 4th and 5th quintiles significantly differed from the first 3 quintiles, which indicates a higher CVE risk in subjects from these groups ($p < 0,001$). Considering that there were only 3 endpoints in cTnI-related high-risk group, a survival analysis was performed for low-risk versus moderate-high risk. The curves obtained diverge significantly ($p = 0,006$). Cox proportional hazards models were analyzed to assess the relationship between the cTnI level and endpoints. It was shown that cTnI itself or its logarithm is significantly associated with hard and composite endpoints. The cTnI cut-off point of 12/10 pg/ml (males/females) was associated with hard endpoint, and 6/4 pg/ml — with composite one. It should be noted that the recommended cut-off point of 6/4 pg/ml is close to the upper quartile of cTnI distribution in the European population. For the Russian population, the upper quartile corresponds to cTnI level of 3,5/2,1 pg/ml, which indicates the need to reduce the critical cTnI values in Russia. To assess risk reclassification, Cox models were analyzed using the Net Reclassification Index (NRI), as well as $NRI_{survival}$ for survival analysis. For categorical variables, the $NRI_{categorical}$ was used. Both methods of including cTnI in the model significantly improve the risk classification of severe endpoints in men.

Conclusion. The results obtained confirm the need to lower the threshold values for predicting combined endpoints, in particular, in Russian men. cTnI has an independent effect on CVE risk and its addition to SCORE improves the prediction of CVEs among men. However, the data obtained are preliminary and require clarification using larger sample. At the same time, it is obvious that the determination of cTnI level can play a significant role in cardiovascular risk assessment and be an unfavorable prognosis marker among Russian population.

Keywords: ESSE-RF, cardiovascular risk, mortality, troponin, cardiac troponin.

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the Department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, the staff of the "Biological Material Bank" laboratory and the Clinical and Diagnostic Laboratory of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine for preparing and managing the ESSE-RF study, performing biochemical analyzes and storing the material. Many thanks to the Vologda specialists who organized 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: 02/07-2021

Revision Received: 06/07-2021

Accepted: 07/07-2021

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. Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2980. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2980

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, cTnI — сердечный тропонин I, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), log — логарифм, NRI — Net Reclassification Index (индекс реклассификации), SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Одной из важнейших практических задач, стоящих перед современной кардиологией, является проблема точности стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Благодаря Фремингемскому исследованию (Framingham Heart Study) имеется множество современных концепций оценки суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, соответственно, множество прогностических моделей [1-4]. Однако основанные на данных, полученных на разных популяциях и этнических группах, они часто не позволяют адекватно оценить реальную картину риска в других популяциях. Если исследователи из Новой Зеландии подтвердили возможность использования Фремингемской шкалы риска на популяции своего региона [5], то Brindle P, et al. [6], которые наблюдали за когортой мужчин, принимавших участие в British Regional Heart Study в течение 10 лет, сообщили, что использование Фремингемской шкалы в Британской когорте привело к завышению абсолютного риска коронарной смерти на 47% и суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий на 57%.

В то же время, у многих пациентов, которые не имеют факторов риска (ФР), дебютом ССЗ является инфаркт миокарда (ИМ). Так, по данным Sachdeva A, et al. (2009) до 75% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) находились вне группы высокого риска по Фремингемской шкале [7].

Понимание того, что традиционные ФР ССЗ (например, артериальная гипертония, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет) не полностью объясняют вариации ССР, стало еще одним основанием для поиска новых факторов или маркеров, позволяющих улучшить точность прогноза, т.е. выявить лиц со “скрытым” высоким ССР, изначально отнесенных к группам умеренного и низкого риска [8].

Среди таких потенциальных предикторов — маркеры системного воспаления: С-реактивный белок (СРБ), определенный высокочувствительным методом, мочевая кислота. Они были добавлены в список биомаркеров скрининга сравнительно недавно и позволяют учитывать важную патогенетическую роль воспаления в атерогенезе [2]. Однако следует отметить, что биомаркеры, подобные СРБ или мочевой кислоте, являются индикаторами общего воспаления, не специфичного для сердечно-сосудистой системы; это часто приводит к переоценке ССР. Кроме того, повышенные уровни СРБ, определенного высокочувствительным методом, чаще всего определяются при наличии других ФР ССЗ, что ограничивает его аддитивную прогностическую ценность [9].

Сердечные тропонины, в т.ч. сердечный тропонин I (сTnI), являются чувствительными и специфическими биомаркерами острого повреждения миокарда, которые используются при диагностике острых коронарных синдромов [10] и в настоя-

щее время стали инструментом для выявления лиц с высоким риском для первичного профилактического вмешательства [11, 12]. Согласно ряду работ, анализ уровня сTnI высокочувствительным методом позволяет надежно обнаруживать его очень низкие концентрации, которые, в свою очередь, могут отражать субклиническое повреждение миокарда как у бессимптомных пациентов, так и в общей популяции [13, 14]. Важную роль в понимании значения сTnI в стратификации риска сыграли результаты крупнейшего европейского исследования BiomarCaRE, в котором получены данные о влиянии сTnI на заболеваемость и смертность населения 10 европейских когорт [11]. Учитывая ограничения точности стратификации риска, о которых уже упоминали, такие биомаркеры как сTnI, могут улучшить стратификацию риска, в т.ч. при помощи реклассификации.

В России изучение вклада сTnI в уровень ССР в популяционных исследованиях не проводилось, что определило цель исследования: в рамках пилотного исследования изучить потенциальную значимость сTnI в оценке риска ССЗ в общей популяции 35-64 лет одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

Материал и методы

Исследование базируется на данных наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ [15]. Биообразцы для определения показателей, включенных в анализ, были получены в рамках данного проекта. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом 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, включающее разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Более подробно протокол представлен ранее [15]. 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 обследования.

Всего в анализ включено 1120 человек в возрасте 35-64 лет, без ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Всем обследуемым были проведены:

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

Таблица 1

Распределение “жестких” КТ в категориях риска, определенного по уровню сTnI и SCORE

Уровень сTnI, пг/мл	ESC SCORE			
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий
Мужчины				
<6	1/116 (1%)	2/198 (1%)	3/82 (4%)	3/49 (6%)
6-12	0/4 (0%)	1/11 (8%)	0/12 (0%)	1/9 (10%)
>12	0/4 (0%)	1/4 (20%)	1/1 (50%)	0/2 (0%)
Женщины				
<4	1/360 (0%)	2/182 (1%)	2/16 (11%)	0/0
4-10	0/10 (0%)	0/23 (0%)	0/5 (0%)	0/1 (0%)
>10	0/1 (0%)	0/8 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)

Примечание: В процентах — количество участников с жесткой КТ в текущей ячейке. В ячейках цифры “есть КТ/нет КТ” и процент тех, у кого КТ есть.

II. Физикальные исследования: артериальное давление измеряли дважды, на правой руке, в положении сидя автоматическим тонометром OMRON. В анализ включали среднее из двух измерений. Из биохимических показателей определяли уровень общего холестерина.

III. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке НМИЦ ТПМ с 2013 по 2014гг, в ноябре-декабре 2020г были определены концентрации сTnI.

Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови проводили в ЛПУ региона сразу после взятия 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 [16].

Уровень сTnI в этих образцах измеряли с помощью высокочувствительного иммунохемилюминисцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США).

Статус курения определялся следующим образом: “не курит в настоящее время” или “курит в настоящее время”. Наличие заболевания регистрировалось при положительном ответе на вопрос “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?”

С помощью шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) определяли индивидуальные уровни ССР; значения SCORE <1% считали низким риском; 1-4% — умеренным, 5-9% — высоким и $\geq 10\%$ — очень высоким [2].

В проспективное когортное наблюдение, в котором собирались конечные точки (КТ), включена выборка из населения Вологодской области. Сбор КТ осуществлялся один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые случаи ССЗ. Данные по смертности получены из регионального регистра с закодированными причинами смерти по МКБ-10. Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования.

В анализ включали данные по смертности от ССЗ. Кроме того, регистрировали первое нефатальное заболевание, включавшее ИМ, ОНМК, коронарную реваскуляризацию.

Выделяли жесткую КТ: смерть от ССЗ и несмертельный ИМ (всего 18 случаев, в т.ч. 5 женщин и 13 мужчин) и комбинированную сердечно-сосудистую КТ, включавшую смерть от ССЗ и все несмертельные сердечно-сосудистые события (ССС) — всего 55 случаев, 30 мужчин и 25 женщин. Медиана периода наблюдения для выборки составила 5,5 лет.

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. Качественные показатели описаны относительными частотами (%). Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводили с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для квантилей сTnI проводили с помощью лог-рангового теста с учетом поправки Холма на множественные сравнения. Ассоциации между уровнем сTnI и выживаемостью определяли с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Прогностическую способность факторов оценивали при помощи С-индекса для моделей Кокса [17]. Кроме того, использовали индекс реклассификации для анализа выживаемости ($\text{NRI}_{\text{survival}}$) и индекс реклассификации для дискретных категорий ($\text{NRI}_{\text{categorical}}$) [18]. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ ассоциаций проводили с обеими КТ на выборке 35-64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе на момент включения в исследование ($n=1120$) в категориях риска, определенных по уровню риска SCORE, и в группах риска, определенных по уровню сTnI, полученных в европейской когорте [11].

Распределение жестких КТ в зависимости от уровня сTnI и уровня риска по SCORE приведено в таблице 1. Показано, что все 5 жестких КТ, выявленных у женщин, расположены в категории низкого риска по сTnI.

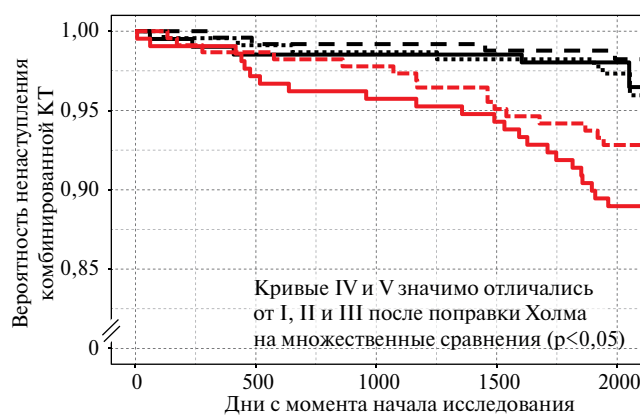
В таблице 2 представлены результаты распределения комбинированной КТ в различных категориях согласно риску, определенному по уровню SCORE и значениям сTnI.

Таблица 2

Распределение “комбинированных” КТ в категориях риска, определенного по уровню сTnI и SCORE

Уровень сTnI, пг/мл	ESC SCORE				Всего, n=1120
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий	
Мужчины					
<6	1/116 (1%)	9/191 (4%)	5/80 (6%)	5/47 (10%)	454
6-12	0/4 (0%)	2/10 (17%)	3/9 (25%)	3/7 (30%)	38
>12	0/4 (0%)	1/4 (20%)	1/1 (50%)	0/2 (0%)	13
Женщины					
<4	7/354 (2%)	12/172 (7%)	3/15 (17%)	0/0	563
4-10	0/10 (0%)	2/21 (9%)	1/4 (20%)	0/1 (0%)	39
>10	0/1 (0%)	0/8 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	13

Примечание: В ячейках косой чертой (/) разделено количество лиц: с СС3-событием/количество лиц без СС3-события за весь период наблюдения. В скобках указана доля участников с конечными точками (%).

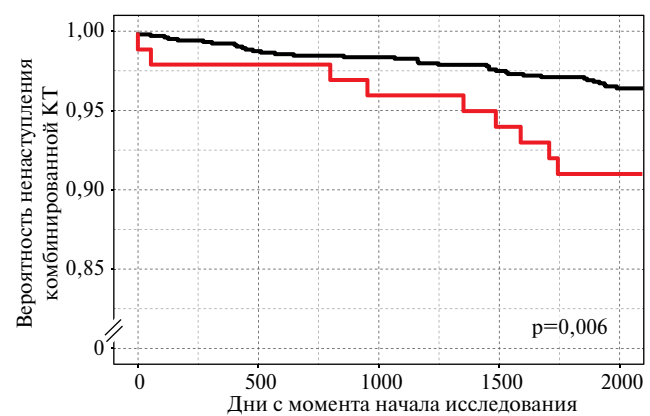


Полоспецифические квинтили

.... I --- II — III - - - IV — V

Рис. 1 Вероятность ненаступления комбинированных КТ в зависимости от полоспецифических квинтилей распределения по уровню сTnI (слева) и отрезных точек сTnI для европейской популяции.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Отрезные точки у мужчин/женщин

.... <6/4 — ≥6/4

Очевидна существенная разница в стратификации риска по SCORE и сTnI. У женщин в категории высокого риска развития комбинированных ССС по уровню сTnI КТ не наблюдалось совсем. А в категорию низкого риска по SCORE попали 11 человек с комбинированной КТ умеренного и высокого риска по сTnI. Среди мужчин несколько иная картина. У лиц умеренного и высокого риска доля КТ выше при более высоком уровне риска, определенном по сTnI. Однако из 17 КТ в категориях SCORE высокого и очень высокого риска, 16 относятся к категориям умеренного и низкого риска по уровню сTnI. На рисунке 1 показаны кривые Каплана-Мейера для оценки выживаемости в квинтилях всей выборки с комбинированной КТ.

Кривые выживаемости, соответствующие первым 3-м квинтилям сTnI, не расходятся, и, следовательно, эти группы по количеству ССС не различаются. В то же время, кривые, соответствующие 4-му и 5-му квинтилям, значительно отличаются от первых 3-х, что свидетельствует о более высоком риске собы-

тий у обследуемых из этих групп ($p < 0,0001$). Учитывая тот факт, что в группе высокого риска по сTnI всего 3 КТ, был проведен анализ выживаемости для низкого риска против умеренного и высокого. Полученные кривые достоверно расходятся ($p = 0,006$), данные таблиц 1 и 2 отражают распределение КТ.

Поскольку кривые Каплана-Мейера не учитывают влияние вмешивающихся факторов, для оценки связи между сTnI и КТ был проведен анализ моделей пропорциональных рисков Кокса (таблица 3). Использовали три модели: однофакторный анализ, модель с поправкой и пол, и возраст, и модель с поправкой на SCORE. Показано, что сам по себе уровень сTnI или логарифм (log) сTnI значимо ассоциирован как с жесткими, так и с комбинированными КТ. Уровень сTnI, разделенный по полоспецифическому 75-му процентилю, также значимо связан с жесткой и комбинированной КТ. Точка 12/10 пг/мл (мужчины/женщины) была связана с жесткой КТ, а точка 6/4 пг/мл была связана с комбинированной КТ. Не выявлено изменения

Таблица 3

Ассоциации уровня сТnI и КТ. Модели пропорциональных рисков Кокса

	log сТnI	Жесткая КТ		
		сТnI >75 процентиля >3,5 пг/мл у мужчин >2,5 пг/мл у женщин	сТnI > европейской точки среднего риска >6 пг/мл у мужчин >4 пг/мл у женщин	сТnI > европейской точки высокого риска >12 пг/мл у мужчин >10 пг/мл у женщин
ОР для сТnI	2,15 (1,48-3,12)*	4,13 (1,47-11,6)*	2,96 (0,98-9)	5,45 (1,25-23,7)*
ОР для сТnI после поправки на пол и возраст	1,91 (1,21-3)*	2,79 (0,95-8,18)	2 (0,64-6,22)	5,28 (1,2-23,25)*
ОР для сТnI после поправки на SCORE	2 (1,3-3,07)*	3,06 (1,15-8,09)*	2,08 (0,67-6,52)	4,5 (1,03-19,62)*
		Комбинированная КТ		
ОР для сТnI	1,75 (1,38-2,21)*	3,94 (2,2-7,05)*	3,28 (1,76-6,11)*	1,6 (0,39-6,56)
ОР для сТnI после поправки на пол и возраст	1,47 (1,1-1,96)*	2,55 (1,39-4,69)*	2,21 (1,17-4,17)*	1,3 (0,32-5,37)
ОР для сТnI после поправки на SCORE	1,6 (1,22-2,09)*	2,67 (1,53-4,68)*	2,57 (1,36-4,87)*	1,16 (0,28-4,82)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 4

Анализ реклассификации пациентов в зависимости от уровня риска, определенного по SCORE

	Увеличение C-индекса после добавления в модель log сТnI	NRI_{survival} для log сТnI	$NRI_{\text{categorical}}$ для реклассификации по отрезным точкам 6/4 пг/мл и 12/10 пг/мл
Жесткая КТ			
Все обследуемые	-0,015 $p=0,368$	0,355 $p=0,120$	0,166 $p=0,164$
Мужчины	0,057 $p=0,832$	0,461 $p=0,027^*$	0,318 $p=0,017^*$
Комбинированная КТ			
Все обследованные	-0,008 $p=0,365$	0,198 $p=0,432$	-0,036 $p=0,615$
Мужчины	0,035 $p=0,833$	0,602 $p=0,000^*$	0,127 $p=0,186$

Примечание: * — $p < 0,05$.

отношения рисков (ОР) с ростом отрезной точки по уровню сТnI. Возможно, такие результаты получены из-за недостаточного количества случаев, что объясняет широкие доверительные интервалы.

Следует отметить, что отрезная точка 6/4 пг/мл близка к верхнему квартилю распределения сТnI в европейской популяции. В обследованной когорте верхний квартиль соответствует уровню сТnI 3,5/2,1 пг/мл. Как уже было упомянуто, при уровне сТnI выше этого значения выявлена связь как с жесткой, так и с комбинированной КТ. Это может указывать на то, что критические значения сТnI для населения России следует понизить.

Для оценки правильности реклассификации риска были проанализированы модели Кокса с использованием NRI_{survival} для анализа выживаемости. Сравнивались две модели: однофакторная модель с использованием SCORE и двухфакторная модель, включающая SCORE и log сТnI. Результаты анализа представлены в таблице 4. Подгруппу женщин не анализировали из-за недостаточного количества накопленных КТ. Кроме того, был использован метод реклассификации, пред-

ложенный в [12], с использованием $NRI_{\text{categorical}}$ для категориальных переменных. Результаты этого анализа представлены в крайнем правом столбце таблицы 4.

Оба варианта включения сТnI в модель значительно улучшают классификацию риска жестких КТ у мужчин. В то же время включение сТnI позволяет значимо реклассифицировать риск комбинированных КТ только при добавлении в модель в качестве непрерывной переменной. Эти результаты подтверждают необходимость снижения пороговых значений для прогнозирования комбинированной КТ, в частности, у мужчин.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ анализом способности сТnI прогнозировать ССР на популяционном уровне.

Результаты классификации пациентов с различным уровнем риска по сТnI с учетом европейских критериев сравнивали со стандартными критериями риска по SCORE; было показано, что точность определения риска по SCORE в рассматриваемой попу-

ляции недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована (таблицы 1 и 2). Особенно это важно для мужчин, у которых по мере роста уровня сTnI обнаружена достоверно более высокая вероятность развития как жесткой, так и комбинированной КТ в группах умеренного, высокого и очень высокого риска, формируемых на основании шкалы SCORE. У женщин такой ассоциации выявлено не было, что, в частности, могло быть обусловлено относительно малым сроком наблюдения и, соответственно, недостаточным количеством КТ. Это послужило основанием включить в анализ ассоциаций с КТ всю выборку без учета пола и рассмотреть отдельно только мужскую часть когорты.

Удалось показать, что выживаемость существенно и статистически значимо выше в категориях низкого риска по сравнению с лицами, находящимися в категориях умеренного и высокого риска, определенных по уровню сTnI и ниже 75-го перцентиля распределения сTnI в настоящей популяции. Связь между уровнем сTnI и КТ остается значимой и при поправке на SCORE.

Обращает на себя внимание достаточно низкий предел возникновения нежелательных событий (КТ), возникающий за счет смещения распределения сTnI в сторону низких значений. Действительно, 75-й перцентиль в российской популяции составляет 3/2 пг/мл, а в популяции Европейского исследования BiomarCaRE — 6/4 пг/мл. Иными словами, нежелательные CCC (КТ) в обследованной популяционной выборке возникают при более низких уровнях сTnI [11]. Следует, однако, заметить, что нельзя быть полностью уверенным в том, что внедрение в клиническую практику порогового значения сTnI, равного 3 пг/мл, улучшит диагностику клинических симптомов, поскольку время наблюдения недостаточно для такого вывода и выборка может быть подвержена смещениям. В то же время, низкий порог риска, определяемый по уровню сTnI, может быть, одним из объяснений высокой смертности у мужчин молодого возраста в настоящей популяции. Одними из наиболее значимых, на наш взгляд, исследований по изучению ассоциаций сTnI с CCC являются работы американских авторов, выполненная на базе исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [19] и Европейское исследование BiomarCaRE [11]. Полученные результаты, конечно, более скромные (таблица 3), они согласуются с основными результатами исследования ARIC, в котором >8 тыс. пациентов в возрасте 54–74 лет без клинических признаков ССЗ наблюдались в течение 15 лет. Повышенный уровень сTnI ($\geq 3,8$ пг/мл — 5-й квинтиль) ассоциировался с более высокой частотой развития ИБС, ишемического инсульта, ССЗ, связанных с атеросклерозом, по сравнению с низким уровнем сTnI ($\leq 1,3$ пг/мл — 1-й квинтиль). Примечательно,

что уровень 5-го квинтиля в исследовании ARIC (3,7 пг/мл) существенно ниже европейского (5,9 пг/мл) и ближе к российским критериям.

В настоящем исследовании не удалось сравнить прогностическое значение сTnI между мужчинами и женщинами, поскольку число КТ в женской когорте было невелико. Вместе с тем в исследовании ARIC для случаев ИБС повышенные показатели сTnI ассоциировались с несколько большим риском нежелательных явлений у женщин, чем у мужчин. Популяционное исследование здоровья HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study) также показало, что повышенный уровень сTnI более тесно связан с возникновением ИМ и смертностью от ССЗ у женщин, чем у мужчин [20, 21]. В то же время, в исследовании, проведенном в Рейкьявике [22], и проспективном исследовании пожилых жителей Упсалы (PIVUS) [23] не было выявлено различий в ассоциациях между полами. По мнению Omland T, et al. [20], несмотря на то, что масса левого желудочка обычно ниже у женщин, структурная патология миокарда у них может быть более значительной, чем у мужчин с аналогичным уровнем сTnI. В то же время, в настоящем исследовании средний возраст составил 45 лет, тогда как средний возраст в исследовании HUNT — 50 лет, в исследовании ARIC — 63 года, в то время как возраст когорт AGES-Reykjavik и PIVUS составлял 77 и 70 лет, соответственно.

Таким образом, в настоящей работе показано, что повышенная концентрация сTnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых CCC в выборке населения 35–64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе, а добавление сTnI в модель риска SCORE может повысить точность определения ССР. Однако полученные данные являются предварительными и требуют уточнения на большем клиническом и популяционном материале, с тем чтобы разделить высказывание Ballantyne C, главного исследователя исследования ARIC “Это исследование, в дополнение к другим, обеспечивает прочную научную основу для использования сTnI для лиц, подверженных высокому риску ИМ, инсульта и сердечной недостаточности, с целью более интенсивного изменения образа жизни и контроля ФР” [24].

Ограничения исследования. Основное ограничение — недостаточное время наблюдения и соответственно, недостаточное число КТ. Тем не менее, удалось получить значимые ассоциации между уровнем сTnI и КТ, что, в свою очередь, может служить доказательством целесообразности определения уровня этого биомаркера в сыворотке крови для оценки ССР среди российского населения. На взгляд авторов, несмотря на ограничения, все же можно считать результаты достоверными и полезными, в т.ч. для обоснования проведения полномасштабного исследования по изучению роли сTnI в российской популяции.

Заключение

Анализ результатов индивидуальных данных выборки 35–64 лет ($n=1120$, без ИМ и ОНМК в анамнезе) одного из российских регионов, показал, что повышенный уровень сТnI обладает самостоятельным влиянием на возникновение любых ССС, и добавление его к SCORE улучшает прогнозирование рисков этих событий среди мужчин. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют надеяться, что определение уровня сТnI будет играть значительную роль в оценке ССР и станет маркером неблагоприятного прогноза развития ССЗ в российской популяции.

Литература/References

1. Wilson PW, 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.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
3. Hippisley-Cox C, Coupland Y, Vinogradova Y. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
4. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):339-55. doi:10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
5. Jackson PR. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ*. 2000;320:709-10. doi:10.1136/bmj.320.7236.709.
6. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267-70. doi:10.1136/bmj.327.7426.1267.
7. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-7.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
8. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
9. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2005;165:2063-8. doi:10.1001/archinte.165.18.2063.
10. 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.
11. 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.
12. Farmakis D, Mueller C, Apple FS, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
13. Farmakis D, Andreadou I, Aessopos A. High-sensitivity troponin assays: ready for prime-time use as surrogates of subclinical myocardial injury? *JACC*. 2012;60:166; author reply 168. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.058.
14. Hughes MF, Ojeda F, Saarela O, et al. Association of Repeatedly Measured High-Sensitivity-Assayed Troponin I with Cardiovascular Disease Events in a General Population from the MORGAM/BiomarCaRE Study. *Clin Chem*. 2017;63(1):334-42. doi:10.1373/clinchem.2016.261172.
15. 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.
16. 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.
17. Uno H, Cai T, Pencina MJ, et al. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-17. doi:10.1002/sim.4154.
18. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21. doi:10.1002/sim.4085.
19. 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.
20. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61:646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369.
21. Lyngbakken MN, Rosjo H, Holmen OL, et al. Gender, high-sensitivity troponin I, and the risk of cardiovascular events (from the Nord-Trøndelag Health Study). *Am J Cardiol*. 2016;118:816-21. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.043.
22. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E, et al. High-sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem*. 2016;62:623-30. doi:10.1373/clinchem.2015.250811.
23. Eggers KM, Johnston N, Lind L, et al. Cardiac troponin I levels in an elderly population from the community — the implications of sex. *Clin Biochem*. 2015;48:751-6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.04.013.
24. Huynh K. Troponin I in CVD risk prediction. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:386. doi:10.1038/s41569-019-0212-3.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, сотрудников лаборатории “Банк биологического материала” и Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Большое спасибо Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при финансовой поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Айду Э. А.², Макарова Ю. К.^{1,3}, Куценко В. А.^{1,3}, Яровая Е. Б.^{1,3}, Трунов В. Г.², Баланова Ю. А.¹, Капустина А. В.¹, Евстифеева С. Е.¹, Ефанов А. Ю.^{4,5}, Шальнова С. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ²ФГБУН «Институт проблем передачи информации имени А. А. Харкевича» Российской академии наук, Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ⁵TAU3 TO «Научно-практический медицинский центр». Тюмень, Россия

Цель. Изучить ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T на электрокардиограмме (ЭКГ) (sQRS-Ta $\geq 90^\circ$) с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Проанализировано 1411 ЭКГ мужчин и женщин 25-64 лет из случайной региональной выборки, обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Оценены связи sQRS-Ta со следующими ФР: артериальной гипертензией (АГ), систолическим (САД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолическим (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., пульсовым артериальным давлением (АД) ≥ 60 мм рт.ст.; глюкозой $\geq 7,0$ ммоль/л, гиперхолестеринемией; гипертриглицеридемией; уровнями холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л у мужчин/женщин, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л; С-реактивного белка (СРБ) >1 мг/л; избыточной массой тела (ИЗБМТ), ожирением и абдоминальным ожирением; частотой сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин; возрастом >52 лет.

Результаты. Выявлены слабые, но значимые корреляции sQRS-Ta с возрастом (у женщин), САД, ДАД, пульсовым АД, индексом массы тела, окружностью талии, уровнем липидов, глюкозы, СРБ. Однофакторная логистическая регрессия продемонстрировала статистически значимые ассоциации увеличенного sQRS-Ta с АГ, повышенными САД и пульсовым АД, ИЗБМТ, ожирением и абдоминальным ожирением, гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛНП, гипергликемией, повышенным уровнем СРБ, возрастом >52 лет и ЧСС >80 уд./мин. Не найдено ассоциаций увеличенного sQRS-Ta с мужским полом, повышенным ДАД, курением, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП. Ассоциации sQRS-Ta, характерные для женщин, повторяли ассоциации, выявленные среди всей обследованной выборки. Мужчины с увеличен-

ным sQRS-Ta не имели ассоциаций ни с одним из анализируемых ФР. В многофакторных моделях из ассоциированных ФР увеличенный sQRS-Ta определялся совместным вкладом возраста >52 лет, ЧСС >80 уд./мин, АГ, повышенного пульсового АД, ИЗБМТ и мужским полом. Основной вклад в sQRS-Ta, по данным прямого пошагового отбора среди всех обследованных и у женщин, оказывают САД, возраст, ХС ЛВП и ЧСС.

Заключение. Несмотря на статистическую значимость модели пошаговой регрессии ($p=0,0001$), невысокий коэффициент детерминации R^2 может указывать на потенциальное существование иных, еще не выявленных детерминант, обладающих, возможно, более выраженными ассоциациями с sQRS-Ta, помимо показателей, рассмотренных в настоящем исследовании.

Ключевые слова: пространственный угол QRS-T, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, популяционное исследование, ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/07-2021

Рецензия получена 05/08-2021

Принята к публикации 09/08-2021



Для цитирования: Муромцева Г. А., Айду Э. А., Макарова Ю. К., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3000. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3000

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gmuromtseva@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 612-66-87

[Муромцева Г. А.* — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Айду Э. А. — к.т.н., с.н.с. лаборатории теории передачи информации и управления, ORCID: 0000-0001-9505-4404, Макарова Ю. К. — лаборант-исследователь лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Трунов В. Г. — к.т.н., в.н.с. лаборатории теории передачи информации и управления, ORCID: 0000-0002-6084-1608, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Ефанов А. Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП, и.о. директора, ORCID: 0000-0002-3770-3725, 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].

Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study

Muromtseva G. A.¹, Aidu E. A.², Makarova Yu. K.^{1,3}, Kutsenko V. A.^{1,3}, Yarovaya E. B.^{1,3}, Trunov V. G.², Balanova Yu. A.¹, Kapustina A. V.¹, Evstifeeva S. E.¹, Efanov A. Yu.^{4,5}, Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²A. A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Moscow; ³Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴Tyumen State Medical University, Tyumen; ⁵Scientific and Practical Medical Center, Tyumen, Russia

Aim. To study the associations of increased spatial QRS-T angle (sQRS-Ta $\geq 90^\circ$) with cardiovascular risk factors (RFs).

Material and methods. We analyzed 1411 electrocardiography (ECG) records of men and women aged 25-64 years from a random regional sample of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Relationships of sQRS-Ta with the following RFs were assessed: hypertension (HTN), systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg, diastolic BP (DBP) ≥ 90 mm Hg, pulse pressure (PP) ≥ 60 mm Hg; glucose ≥ 7.0 mmol/l, hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) $\leq 1.0/1.2$ mmol/l in men/women, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 3.0 mmol/l; C-reactive protein (CRP) > 1 mg/L; overweight, obesity and abdominal obesity; heart rate (HR) > 80 bpm; age > 52 years.

Results. Weak but significant correlations of sQRS-Ta with age (in women), SBP, DBP, PP, body mass index, waist circumference, lipids, glucose, CRP were revealed. Univariate logistic regression demonstrated significant associations of increased sQRS-Ta with HTN, elevated SBP and PP, overweight, obesity and abdominal obesity, hypercholesterolemia, elevated LDL-C and CRP, hyperglycemia, age > 52 years and heart rate > 80 bpm. There were no associations of increased sQRS-Ta with male sex, elevated DBP, smoking, hypertriglyceridemia, and low HDL-C levels. The sQRS-Ta associations characteristic of women was similar with associations found among the entire sample. Men with increased sQRS-Ta had no associations with any of analyzed RFs. In multivariate models, increased sQRS-Ta was associated with the following combination of RFs: age > 52 years, heart rate > 80 bpm, HTN, increased PP, overweight, and male sex. According to direct stepwise selection among all subjects and in women, the main contribution to sQRS-Ta was made by SBP, age, HDL-C and heart rate.

Conclusion. Despite the significance of stepwise regression model ($p=0.0001$), the low coefficient of determination R^2 may indicate other not yet identified determinants with relevant associations with sQRS-Ta.

Keywords: spatial QRS-T angle, cardiovascular risk factors, population study, ESSE-RF.

Relationships and Activities: none.

Muromtseva G. A. * ORCID: 0000-0002-0240-3941, Aidu E. A. ORCID: 0000-0001-9505-4404, Makarova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Trunov V. G. ORCID: 0000-0002-6084-1608, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: gmuromtseva@gnicpm.ru

Received: 17/07-2021

Revision Received: 05/08-2021

Accepted: 09/08-2021

For citation: Muromtseva G. A., Aidu E. A., Makarova Yu. K., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Trunov V. G., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Efanov A. Yu., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Associations of increased spatial QRS-T angle with cardiovascular risk factors: data from the regional sample of ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3000. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3000

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИзбМТ — избыточная масса тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, sQRS-Ta — пространственный угол QRS-T на ЭКГ.

Введение

В начале XXI в возобновился интерес к одному из старейших инструментальных методов диагностики, методу электрокардиографии (ЭКГ). Основанием для этого послужило выявление прогностических возможностей некоторых его показателей. В качестве ранних маркеров высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть, называют несколько ЭКГ-характеристик, связанных с электрической гетерогенностью миокарда: удлинённый интервал QT, уширенные комплексы QRS, удлинённые интервалы QTpeak, Tpeak-Tend и интервал между начальным и конечным векторами T, Tinit-Tterm, а также ряд угловых показателей, среди которых простран-

ственный угол QRS-T (spatial QRS-T angle, sQRS-Ta) [1, 2].

Прогностические возможности sQRS-Ta изучаются > 20 лет. Одним из первых было проспективное популяционное исследование Rotterdam Study, показавшее, что у лиц > 55 лет увеличение sQRS-Ta на ЭКГ связано с 5-кратным повышением риска сердечной и внезапной смерти и 3-кратным повышением риска нефатальных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. Ни один из классических факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и показателей ЭКГ не обеспечивал большее отношение рисков, чем увеличенный sQRS-Ta. Даже после коррекции на такие ФР, как возраст, пол, курение, ожирение,

сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, гипертрофия левого желудочка и ССЗ в анамнезе, связь между увеличенным sQRS-Ta и фатальными событиями осталась значимой [3]. В последующих работах было показано, что при наличии увеличенного sQRS-Ta на ЭКГ смертность от ССЗ выше, как в популяции [4], так и в клинических группах [5, 6]. Таким образом, данный показатель является потенциально полезным для оценки риска в эпидемиологических и клинических исследованиях. Однако, несмотря на высокие прогностические возможности sQRS-Ta, он не вошел пока в широкую врачебную практику. Настороженность специалистов объясняется, возможно, недостаточной изученностью этого нового показателя. Необходим всесторонний анализ sQRS-Ta.

Данный показатель является комбинированным параметром, отражающим нарушения синергичности взаимосвязей де- и реполяризации желудочков сердца [6], что объясняет появление изменений в пространственной ориентации векторов QRS и T на ЭКГ в результате возникновения электрической гетерогенности миокарда при его ишемии, ремоделировании миокарда вследствие длительной перегрузки левого желудочка давлением, нарушения ионных потоков через мембрану кардиомиоцитов или других причин [7]. Электрическая гетерогенность миокарда, независимо от ее причины, приводит к возникновению ССЗ и их неблагоприятному исходу.

Цель работы — изучить ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T на ЭКГ (sQRS-Ta $\geq 90^\circ$) с факторами риска (ФР) ССЗ.

Материал и методы

В данной работе sQRS-Ta вычисляли как угол между интегральными векторами QRS и T. В модели бинарной логистической регрессии за аномальные значения sQRS-Ta принимались $\geq 90^\circ$, что лишь немного выше медианы значений показателя в анализируемом материале. Расчет sQRS-Ta проводили по 10-секундным ЭКГ, зарегистрированным на компьютерном ЭКГ-комплексе Padsy (фирмы MedSet, Гамбург).

Проанализировано 1411 ЭКГ мужчин и женщин 25-64 лет из случайной региональной выборки ($n=1759$), обследованной в 2013-14 гг в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний) и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Выборка была обследована с помощью традиционных эпидемиологических методов (опросных, инструментальных и лабораторных). Критериями включения в анализ служили: наличие качественной цифровой записи ЭКГ и информации о заболеваниях, полученных опросным методом. С целью исключения заведомо высоко прогностических по неблагоприятному исходу показателей из анализа убрали ЭКГ лиц с изолированной ишемической болезнью сердца (стенокардия или инфаркт миокарда в анамнезе), перенесенным мозговым инсультом, а также полными внутрижелудочковыми блокадами.

В анализ были включены следующие ФР: АГ, установленная как систолическое (САД) ≥ 140 мм рт.ст., или диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД) ≥ 90 мм рт.ст., или прием антигипертензивных препаратов; отдельно САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст.; пульсовое АД ≥ 60 мм рт.ст.; гипергликемия — уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л; гиперхолестеринемия — уровень общего холестерина (ХС) $\geq 5,0$ ммоль/л; гипертриглицеридемия — уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин или $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин; ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л; концентрация С-реактивного белка (СРБ) > 1 мг/л; избыточная масса тела (ИЗБМТ) — индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²; ожирение — ИМТ > 30 кг/м²; абдоминальное ожирение — окружность талии ≥ 102 см у мужчин или ≥ 88 см у женщин; частота сердечных сокращений (ЧСС) > 80 уд./мин; возраст > 52 лет. Пороговое значение для возраста выбрано согласно медиане его распределения у обследованных.

Характеристика обследованных приведена в таблице 1. Основную массу участников составили женщины, мужчин было в 2,4 раза меньше. Средний возраст обследованных — $49,39 \pm 11,20$ лет, женщины оказались старше мужчин, а доля женщин старше 52 лет в три с лишним раза больше, чем мужчин этой возрастной группы.

Среди обследованных АГ имели 62,3% человек. При этом у женщин это заболевание встречалось в 2,8 раза чаще, чем у мужчин. У женщин чаще, чем у мужчин имели место и другие ФР, за исключением того, что мужчины чаще курили; по частоте повышенного ДАД, гипертриглицеридемии и гипергликемии значимых гендерных различий не выявлено. Стоит отметить, что, несмотря на приоритет женщин по частоте ФР и более старший возраст (в среднем, на 5 лет), увеличенный sQRS-Ta у мужчин встречался не реже, чем у женщин — 41,0% у мужчин и 37,6% у женщин ($p=0,263$). Это дает основания полагать, что sQRS-Ta является независимым показателем, и позволяет анализировать его без учета пола обследованного.

Статистические методы. При обработке результатов использовали пакеты статистических программ SPSS v.20, Statistica 10 и язык программирования Python 3. В зависимости от типа распределения непрерывных показателей приведены либо среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), либо медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Для бинарных показателей представлены абсолютные значения и их доля в %. При сравнении двух групп использовали t-критерий Стьюдента при условии разных или равных дисперсий в зависимости от показателя; критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса для анализа таблиц сопряженности 2x2. Для анализа взаимосвязей sQRS-Ta, как непрерывного показателя, с другими показателями приводится коэффициент корреляции Пирсона; для ТГ и СРБ, в силу их выраженного отклонения от нормального распределения, приводится коэффициент корреляции Спирмена. Для расчета ассоциаций sQRS-Ta как зависимой бинарной переменной с изучаемыми показателями строили однофакторную логистическую регрессию с бинарными переменными. Затем проводили многофакторный анализ логистической регрессии. Во избежание эффекта мультиколлинеарности в модель, в качестве независимых предикто-

Таблица 1

Характеристика обследованных				
ФР ССЗ	Все обследованные	Мужчины	Женщины	p значение между гендерными группами
	Абс./% или M±SD	Абс./% или M±SD	Абс./% или M±SD	
ФР				
	n=1411	n=418/29,6	n=993/70,4	
sQRS-Ta ≥90°	544/38,61	171/41,01	373/37,60	0,263
Средний возраст, лет	49,39±11,20	45,70±12,36	50,95±10,29	0,000
Возраст >52 лет	689/48,83	155/37,08	534/53,77	0,000
Средняя ЧСС, уд./мин	74,51±8,23	72,39±8,00	75,22±8,31	0,000
ЧСС >80 уд./мин	261/18,52	60/14,39	201/20,26	0,012
АГ	881/62,44	230/26,20	651/73,80	0,000
САД ≥140 мм рт.ст.	684/48,48	184/44,02	500/50,35	0,034
ДАД ≥90 мм рт.ст.	368/26,08	113/27,03	255/25,68	0,644
ИзбМТ: ИМТ >25 кг/м²	1066/75,55	295/70,57	771/77,64	0,006
Ожирение: ИМТ >30 кг/м²	595/42,17	122/29,19	473/47,63	0,000
Абдоминальное ожирение: окружность талии ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин	488/34,59	75/17,94	413/41,59	0,000
Курение	205/14,53	147/35,17	58/5,84	0,000
Лабораторные маркеры риска				
	n=1291	n=378/29,28	n=913/70,72	
Гипергликемия: глюкоза ≥7,0 ммоль/л	68/5,27	20/5,29	48/5,26	0,911
Гипертриглицеридемия: ТГ ≥1,7 ммоль/л	341/26,41	100/26,46	241/26,40	0,962
ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л	905/64,14	243/64,29	662/72,51	0,004
ХС ЛВП ≤1,0 муж.; ≤1,2 жен.	136/10,53	27/7,14	109/11,94	0,014
СРБ ≥1,0 мг/л	858/66,46	218/57,67	640/70,10	0,000

Примечание: приведены p-значения: для t-критерия Стьюдента при условии разных дисперсий для возраста и равных дисперсий для ЧСС; для критерия χ^2 с поправкой на непрерывность Йетса в случае бинарных переменных.

ров, включали показатели без выраженной зависимости между ними. Для каждого из предикторов вычисляли отношение шансов (ОШ) и его 95%-доверительный интервал (ДИ). Если единица не принадлежала ДИ, то влияние предиктора считали статистически значимым. Для выявления ассоциаций sQRS-Ta, как непрерывной переменной, с изучаемыми показателями применяли множественную линейную регрессию. Снижение размерности признакового пространства проводили с помощью прямого пошагового отбора. Статистически значимыми при проверке гипотез считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Значения анализируемых показателей в группах лиц с увеличенным и нормальным sQRS-Ta, соответственно, sQRS-Ta ≥90° и <90°, приведены в таблице 2. Значения всех анализируемых показателей были значимо больше у лиц с увеличенным sQRS-Ta, за исключением ЧСС.

Выявлены слабые, но статистически значимые корреляции sQRS-Ta со всеми анализируемыми показателями, кроме ЧСС ($r=0,05$; $p=0,085$). Величина коэффициента корреляции высоко значимо варьировала от 0,08–0,09 для ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ДАД до 0,15–0,18 для возраста, САД и пульсового

АД. О корреляции sQRS-Ta с ЧСС можно говорить лишь на уровне тенденции. В построенных регрессионных моделях у женщин возраст статистически значимо коррелировал со значениями sQRS-Ta, как непрерывной переменной:

sQRS-Ta=48,27+0,65×возраст; $r=0,200$; $p=0,000$, а у мужчин зависимости не выявлено ($r=0,078$; $p=0,109$).

По данным однофакторного анализа, увеличенный sQRS-Ta у всех обследованных ассоциирован с АГ, повышенными САД и пульсовым АД, ИзбМТ, ожирением, в т.ч. абдоминальным ожирением, гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛНП, гипергликемией; взаимосвязь между гипертриглицеридемией и sQRS-Ta оказалась на уровне тенденции ($p=0,08$). Ассоциаций sQRS-Ta с мужским полом, ДАД ≥90 мм рт.ст., курением, сниженным уровнем ХС ЛВП обнаружено не было (таблица 3). При анализе гендерных групп у мужчин ассоциации увеличенного sQRS-Ta ни с одним из анализируемых ФР не выявлено. Женщины же продемонстрировали результат, близкий к полученному для всех обследованных, добавив еще значимую связь с повышенным ДАД (таблица 3).

Таблица 2

Значения анализируемых показателей в группах sQRS-Ta <90°
и sQRS-Ta ≥90° и у всех обследованных

Показатель	Все обследованные	sQRS-Ta <90°	sQRS-Ta ≥90°	Р значение
	M±SD или медиана (Q25-Q75) n=1411	M±SD или медиана (Q25-Q75) n=867	M±SD или медиана (Q25-Q75) n=544	
Возраст, лет	49,39±11,20	48,06±11,59	51,52±10,19	0,000
ЧСС, уд./мин	74,38±8,32	74,14±8,07	74,76±8,69	0,183
САД, мм рт.ст.	139,42±17,65	137,32±16,64	142,78±18,68	0,000
ДАД, мм рт.ст.	84,53±9,52	83,95±9,47	85,46±9,54	0,004
Пульсовое АД, мм рт.ст.	54,89±13,51	53,37±12,62	57,32±14,51	0,000
ИМТ, кг/м²	29,24±5,78	28,79±5,79	29,96±5,69	0,000
Окружность талии, см	85,62±15,10	84,37±15,26	87,60±14,62	0,000
	n=1291	n=790	n=501	
ТГ, ммоль/л	1,19 (0,83-1,74)	1,13 (0,80-1,69)	1,30 (0,89-1,85)	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,56±1,01	3,49±1,00	3,66±1,01	0,004
ХС ЛВП, ммоль/л	1,51±0,34	1,53±0,35	1,49±0,32	0,042
Глюкоза, ммоль/л	5,24±1,31	5,16±1,22	5,36±1,43	0,012
СРБ, мг/л	1,71 (0,79-3,54)	1,52 (0,69-3,31)	1,94 (0,90-3,88)	0,001

Примечание: приведены р-значения: для t-критерия Стьюдента при условии разных дисперсий для возраста, САД, пульсового АД, ХС ЛВП, глюкозы и равных дисперсий для ЧСС, ДАД, ИМТ, окружности талии, ХС ЛНП; для критерия Манна-Уитни в случае ТГ и СРБ.

Для выявления независимых показателей из числа ассоциированных с sQRS-Ta ≥90° был проведен многофакторный анализ. С этой целью из числа анализируемых показателей исключили те, которые, по данным однофакторного анализа не имели ассоциаций с sQRS-Ta ≥90°, за исключением мужского пола. В случае взаимозависимых показателей в набор переменных для логистической регрессии отбирали один из них.

В таблице 4 представлен результат многофакторной логистической регрессии в двух вариантах (2 модели). Модель I включала мужской пол, возраст >52 лет, ЧСС >80 уд./мин, АГ и ИзбМТ — все перечисленные ФР независимо ассоциировались с sQRS-Ta ≥90°. Попытки замены ИзбМТ на ожирение, а АГ на САД ≥140 мм рт.ст. не улучшили модель (χ^2 снизился с 54 до 50 и 49, соответственно), не изменилась и значимость компонентов модели (результат в таблице не приведен). В модели II заменили АГ на повышенное пульсовое АД и добавили четыре биохимических маркера: уровни ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л, ХС ЛВП ≤1,0 у мужчин или ≤1,2 у женщин, глюкозы крови ≥7,0 ммоль/л и СРБ ≥1,0 мг/л. В модели II изменения, внесенные в исходный состав переменных, привели к потере статистически значимой связи с такими ФР, как ИзбМТ и мужской пол ($p=0,075$). Собственные связи добавленных биохимических маркеров с увеличенным sQRS-Ta также оказались незначимыми. Аналогичная модель II, построенная для женщин, выявила дополнительно к независимым популяционным ФР связь с уровнем ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л, а также гипергликемией на уровне тенденции ($p=0,077$). Судя по величине χ^2 , наиболее удачной была модель II, особенно для женщин ($\chi^2=65$).

Таким образом, в многофакторных моделях, построенных с учетом мультиколлинеарности между ФР, увеличение sQRS-Ta статистически значимо определялось возрастом >52 лет и ЧСС >80 уд./мин, наличием АГ или повышенным пульсовым АД, ИзбМТ и мужским полом, а также повышенным уровнем ХС ЛНП у женщин.

Для более углубленного анализа показателей, вносящих вклад в изменение величины sQRS-Ta, использовалась модель множественной линейной регрессии, в которой, за исключением пола и курения, все показатели фигурировали уже как непрерывные переменные. Из набора: пол, возраст, ЧСС, САД, ДАД, ИМТ, окружность талии, уровни ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, СРБ и курение — методом прямого пошагового отбора в модель статистически значимо вошли лишь 4 показателя (перечислены по последовательному включению в модель): САД ($p=0,0001$), возраст ($p=0,001$), уровень ХС ЛВП ($p=0,016$) и ЧСС ($p=0,019$), причем, коэффициенты модели перед САД, возрастом и ЧСС были положительными, а перед ХС ЛВП — отрицательным. У женщин в модель вошли те же показатели, но вклад ЧСС оказался выше вклада ХС ЛВП: САД ($p=0,0001$), возраст ($p=0,0001$), ЧСС ($p=0,005$), ХС ЛВП ($p=0,012$). У мужчин в аналогичной модели ни один показатель не оказался значимым.

У женщин замена ХС ЛНП в многофакторной модели на ХС ЛВП в пошаговой регрессии произошла, вероятно, из-за вытеснения ХС ЛНП возрастом, отобранным в ходе пошагового отбора в число основных факторов, определяющих значение sQRS-Ta. В группе женщин возраст имел более

Таблица 3

Ассоциации увеличенного sQRS-Ta с ФР ССЗ.
Результат однофакторной логистической регрессии

ФР ССЗ	Все обследованные ОШ (95% ДИ)	Мужчины ОШ (95% ДИ)	Женщины ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	1,11 (0,89-1,41)	--	--
Возраст >52 лет	1,81 (1,45-2,24)*	1,30 (0,87-1,95)	2,18 (1,67-2,85)*
ЧСС >80 уд./мин	1,84 (1,30-2,61) [†]	1,42 (0,68-2,95)	2,03 (1,37-3,01)*
АГ	1,64 (1,31-2,06)*	1,37 (0,90-2,07)	1,81 (1,35-2,43)*
САД ≥140 мм рт.ст.	1,55 (1,25-1,92)*	1,05 (0,69-1,59)	1,85 (1,41-2,43)*
ДАД ≥90 мм рт.ст.	1,22 (0,95-1,55)	0,89 (0,57-1,39)	1,37 (1,02-1,83) [‡]
Пульсовое АД ≥60 мм рт.ст.	1,61 (1,28-2,03)*	1,18 (0,76-1,84)	1,85 (1,39-2,46)*
ИзбМТ: ИМТ >25 кг/м ²	1,59 (1,22-2,06) [†]	1,30 (0,83-2,06)	1,70 (1,21-2,39) [§]
Ожирение: ИМТ >30 кг/м ²	1,34 (1,09-1,69) [†]	1,05 (0,67-1,66)	1,51 (1,16-1,98) [§]
Абдоминальное ожирение: окружность талии ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин	1,39 (1,11-1,75) [§]	0,99 (0,57-1,72)	1,63 (1,24-2,14)*
Гиперхолестеринемия: общий ХС ≥5,0 ммоль/л	1,27 (1,00-1,60) [‡]	1,03 (0,68-1,57)	1,41 (1,06-1,88) [‡]
Гипертриглицеридемия: ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,25 (0,97-1,60) [#]	1,19 (0,75-1,89)	1,28 (0,95-1,73)
ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л	1,38 (1,08-1,77) [¶]	0,92 (0,60-1,41)	1,72 (1,26-2,34)*
ХС ЛВП ≤1,0/≤1,2 ммоль/л (муж./жен.)	1,20 (0,85-1,71)	1,68 (0,77-3,70)	1,31 (0,87-1,96)
Гипергликемия: глюкоза ≥7,0 ммоль/л	1,90 (1,16-3,11) [¶]	1,02 (0,41-2,57)	2,47 (1,36-4,49) [§]
Курение	1,12 (0,83-1,52)	1,34 (0,89-2,04)	0,70 (0,45-1,09)
СРБ ≥1,0 мг/л	1,45 (1,14-1,85) [§]	1,31 (0,86-1,99)	1,56 (1,16-2,11) [§]

Примечание: * — $p < 0,000$; [†] — $p < 0,001$; [§] — $p < 0,005$; [‡] — $p < 0,05$; [¶] — $p < 0,01$; [#] — $p < 0,1$. Статистически значимые ОШ выделены жирным шрифтом. -- — показатель не включен в набор переменных для модели.

Таблица 4

Ассоциации увеличенного sQRS-Ta ≥90° с ФР ССЗ.
Результат многофакторной логистической регрессии

ФР ССЗ	Все обследованные ОШ (95% ДИ)	Все обследованные ОШ (95% ДИ)	Мужчины ОШ (95% ДИ)	Женщины ОШ (95% ДИ)
	Модель I, n=1411	Модель II, n=1291	Модель II, n=378	Модель II, n=913
χ^2	54,186*	57,413*	5,428	65,424*
Мужской пол	1,36 (1,06-1,73) [‡]	1,26 (0,98-1,63) [#]	--	--
Возраст >52 лет	1,60 (1,26-2,03)*	1,54 (1,20-1,98) [†]	1,22 (0,76-1,94)	1,73 (1,28-2,35) [*]
ЧСС >80 уд./мин	1,86 (1,31-2,65) [†]	1,76 (1,21-2,55) [§]	1,28 (0,58-2,79)	1,93 (1,26-2,97) [§]
АГ	1,30 (1,02-1,67) [‡]	--	--	--
Пульсовое АД ≥60 мм рт.ст.	--	1,34 (1,04-1,72) [‡]	1,06 (0,66-1,71)	1,49 (1,10-2,02) [¶]
ИзбМТ: ИМТ >25 кг/м ²	1,34 (1,02-1,77) [‡]	1,19 (0,88-1,59)	1,25 (0,77-2,03)	1,12 (0,77-1,62)
Гипергликемия: глюкоза ≥7,0 ммоль/л	--	1,40 (0,85-2,32)	0,86 (0,34-2,21)	1,74 (0,94-3,23) [#]
ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л	--	1,19 (0,91-1,56)	0,83 (0,52-1,32)	1,47 (1,05-2,06) [‡]
ХС ЛВП ≤1,0/≤1,2 ммоль/л (муж./жен.)	--	1,31 (0,90-1,90)	1,48 (0,66-3,33)	1,29 (0,84-1,97)
СРБ ≥1,0 мг/л	--	1,22 (0,94-1,58)	1,19 (0,76-1,87)	1,22 (0,88-1,69)

Примечание: * — $p < 0,000$; [†] — $p < 0,001$; [§] — $p < 0,005$; [‡] — $p < 0,05$; [¶] — $p < 0,01$; [#] — $p < 0,1$. Статистически значимые ОШ выделены жирным шрифтом. -- — показатель не включен в набор переменных для модели.

плотную связь с уровнем ХС ЛНП, чем с ХС ЛВП: корреляция Пирсона между возрастом и ХС ЛНП составила $r=0,36$ ($p=0,0001$), а между возрастом и ХС ЛВП лишь $r=0,09$ ($p=0,006$). Таким образом, предложенный подход (прямой пошаговый отбор в модели множественной линейной регрессии) позволил выявить вклад в модель уровня ХС ЛВП, ко-

торая терялась при сведении переменной к бинарной.

Несмотря на статистическую значимость полученных регрессионных моделей ($p=0,0001$) и у всех обследованных, и у женщин, коэффициент детерминации R^2 был мал, что может указывать на потенциальное существование иных показателей

с независимым вкладом в sQRS-Ta, помимо анализируемых в настоящем исследовании ФР ССЗ.

Обсуждение

Как показало проведенное исследование, sQRS-Ta имеет слабые, но статистически значимые корреляционные связи с большинством проанализированных показателей, кроме ЧСС. Не исключено, что для других показателей электрической гетерогенности миокарда характерна такая же сила связи. Так, в эстонском популяционном регистре у женщин коэффициент корреляции QT интервала с возрастом составил — $r=0,15$; $p=0,017$ [8]. Даже в рафинированной клинической группе больных инфарктом миокарда коэффициент корреляции sQRS-Ta с возрастом был также невелик — $r=0,22$; $p=0,01$ [9].

Отсутствие линейной корреляции с ЧСС вполне объяснимо — угловые характеристики ЭКГ менее зависимы от ЧСС, чем длительности ее интервалов и зубцов. Однако наличие связи пространственных и фронтальных углов QRS-T с ЧСС, возрастом и полом отмечается в работах [10, 11]. По нашим данным, гендерные группы не различались по частоте увеличенного sQRS-Ta ($p=0,263$) (таблица 1). Проведенный однофакторный регрессионный анализ также не выявил связи этого показателя с мужским полом. Однако в одной из моделей многофакторной регрессии мужской пол проявился как независимый показатель в ассоциации с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ (таблицы 3 и 4).

В настоящем исследовании лица с увеличенным sQRS-Ta были старше, чем обследованные с его нормальными значениями (таблица 2), дополнительно однофакторный регрессионный анализ среди всех обследованных выявил ассоциацию увеличенного sQRS-Ta с возрастом >52 лет (таблица 3), который проявил себя как независимая переменная в обеих многофакторных моделях (таблица 4). Это согласуется с результатом японских исследователей, назвавших возраст в числе основных независимых детерминант sQRS-Ta у больных с передним инфарктом миокарда [12]. У обследованных нами женщин, как и среди всех обследованных, увеличенный sQRS-Ta ассоциирован с возрастом >52 лет. Однако ассоциации этого показателя ЭКГ, возможно, имеют возрастные рамки. Так, у женщин >65 лет Pshenichnikov I, et al. (2021) [8] не выявили независимых ассоциаций между возрастом и показателями реполяризации.

Результаты настоящего исследования не согласуются с мнением эстонских исследователей, заявивших об отсутствии ассоциаций показателей реполяризации с абдоминальным ожирением, гиперлипидемией и гипергликемией [8]. По данным однофакторного анализа в обследуемой нами выборке увеличенный sQRS-Ta ассоциирован не толь-

ко с абдоминальным ожирением, но и с ИзбМТ, с ожирением, а также с гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛНП и гипергликемией (таблица 3). Аналогичные связи sQRS-Ta с ожирением, гипергликемией (сахарным диабетом) и гиперлипидемией выявлены и другими российскими исследователями [9].

В представленной работе не обнаружено ассоциаций увеличенного sQRS-Ta не только с мужским полом, но и с ДАД ≥ 90 мм рт.ст., гипертриглицеридемией ($p=0,08$), сниженным уровнем ХС ЛВП и курением. Явных ассоциаций фронтального угла QRS-T с гипертриглицеридемией не выявили и турецкие исследователи у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников [13]. Однако наш результат оспаривает их вывод об отсутствии связи sQRS-Ta с гиперхолестеринемией, с поправкой, правда, на пространственный, а не фронтальный тип анализируемого угла.

Отсутствие ассоциаций sQRS-Ta с курением, продемонстрированное в настоящей работе, подтверждается в исследовании [8], но ранее опровергалось в работе Dilaveris P, et al. (2001) [14].

Результаты настоящего исследования выявили наличие ассоциаций sQRS-Ta с целым рядом показателей повышенного АД — наличие АГ, увеличенные САД и пульсовое АД. Аналогичный результат по ассоциациям sQRS-Ta с АГ и хронической болезнью почек получен у больных с инфарктом миокарда в работе [9]. У женщин другой показатель, описывающий процессы де- и реполяризации желудочков, QTc интервал, имел значимые ассоциации с САД, пульсовым АД и ДАД [8]. По нашим данным, взаимосвязь между sQRS-Ta и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. отсутствует.

Сравнительно недавно в шведском исследовании SCAPIS (Swedish CARDioPulmonary bioImage Study) показано, что увеличение sQRS-Ta положительно связано не только с АГ, мужским полом, возрастом, ИМТ, но и с наличием сахарного диабета, концентрацией глюкозы натощак, уровнем гликированного гемоглобина и рядом лабораторных и цитологических показателей воспаления, включая уровень СРБ [15]. Результаты проведенного нами однофакторного анализа не противоречат выводам авторов (таблица 3).

Сравнивая полученные результаты с данными других исследователей, можно говорить, скорее о трудностях их сопоставления и противоречивости ассоциаций sQRS-Ta, описанных для разных обследованных контингентов. Причина кроется, вероятно, с одной стороны, в невозможности подобрать для сравнения практически одинаковые группы обследованных, с другой, в зависимости sQRS-Ta, как и большинства ЭКГ-показателей, от многих факторов, начиная от выбора самого показателя, состава обследованных, характеристик отбирае-

мых в модель показателей и заканчивая их последовательностью в модели. Тем не менее, сформированные многофакторные регрессионные модели позволяют считать, что независимыми показателями из числа ассоциированных с sQRS-Ta $\geq 90^\circ$ являются возраст >52 лет и ЧСС >80 уд./мин, АГ или повышенное пульсовое АД, ИМТ и мужской пол, а также повышенный уровень ХС ЛНП у женщин. Основной вклад в значения sQRS-Ta среди всех обследованных и у женщин, как показал прямой пошаговый отбор, вносят САД, возраст, уровень ХС ЛВП и ЧСС.

Несмотря на статистическую значимость пошаговой модели ($p=0,0001$) и среди всех обследованных, и у женщин, коэффициент детерминации R^2 был мал, что указывает на то, что ФР, с которыми выявлены ассоциации sQRS-Ta в настоящем исследовании, не исчерпывают вклада в его значения. Другими словами, потенциально могут существовать иные показатели с независимым вкладом в sQRS-Ta, помимо ФР ССЗ, перечисленных в настоящей работе.

Тот факт, что практически во всех проанализированных моделях ассоциации, выявленные у женщин, повторяли ассоциации, выявленные у всех обследованных, позволяет утверждать, что результат, полученный для всех обследуемых, обусловлен женской частью выборки. Поскольку у мужчин ассоциаций sQRS-Ta ни с одним из проанализированных ФР не выявлено, заключение о наличии у женщин и отсутствии у мужчин ассоциаций sQRS-Ta с ФР ССЗ не противоречит существующему предположению о наличии у женщин более плотных связей с неблагоприятными сердечными событиями, чем у мужчин [16]. Однако в рассматриваемом исследовании данный факт, возможно, объясняется существенно меньшим количеством мужчин в выборке (не $>30\%$ от обследованных), их более молодым возрастом в сравнении с женщинами, а также меньшим количеством представителей старших возрастных групп: старше 52 лет среди всех обследованных было 11% мужчин, но 38% женщин. Кроме того, в сравнении с женщинами доля мужчин с ФР ССЗ в выборке оказалась существенно меньше, за исключением курения (мужчины курят чаще). По частоте повышенного ДАД, гипергликемии и гипертриглицеридемии гендерные группы не различались (таблица 1). Возможно, обследованная группа мужчин просто не обладала достаточно широким набором ФР для оценки их

ассоциаций с увеличенным sQRS-Ta. Таким образом, полученный результат о взаимосвязях sQRS-Ta с ФР ССЗ у мужчин нельзя считать окончательным.

Заключение

Выявлены слабые, но значимые корреляции sQRS-Ta с возрастом (у женщин), САД, ДАД, пульсовым АД, ИМТ, окружностью талии, уровнем липидов, глюкозы, СРБ.

Однофакторная логистическая регрессия продемонстрировала статистически значимые ассоциации увеличенного sQRS-Ta с АГ, повышенными САД и пульсовым АД, ИзбМТ, ожирением, включая абдоминальное, гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛНП, гипергликемией, СРБ, возрастом >52 лет и ЧСС >80 уд./мин. Не найдено ассоциаций увеличенного sQRS-Ta с мужским полом, повышенным ДАД, курением, гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП.

В многофакторных моделях увеличенный sQRS-Ta определялся совместным вкладом возраста >52 лет, ЧСС >80 уд./мин, АГ, повышенного пульсового АД, ИзбМТ и мужским полом.

Углубленный анализ ассоциаций sQRS-Ta в качестве непрерывной переменной с помощью множественной линейной регрессии и прямого пошагового отбора позволил выявить последовательный статистически значимый вклад в модель таких непрерывных предикторов как САД, возраст, ХС ЛВП и ЧСС.

Несмотря на статистическую значимость модели пошаговой регрессии ($p=0,000$), невысокий коэффициент детерминации R^2 может указывать на потенциальное существование иных, еще не выявленных детерминант, обладающих возможно более выраженными ассоциациями с sQRS-Ta, помимо показателей, рассмотренных в настоящем исследовании.

Ассоциации sQRS-Ta, характерные для женщин, повторяли ассоциации, выявленные в популяции. Мужчины с увеличенным sQRS-Ta не имели ассоциаций ни с одним из анализируемых ФР. Предполагается, что особенности обследованной мужской части выборки не позволили выявить истинные ассоциации sQRS-Ta с ФР ССЗ в этой гендерной группе. Для оценки связей sQRS-Ta у мужчин требуются дополнительные исследования.

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

Литература/References

1. Akcay M. The effect of moderate altitude on Tp-e interval, Tp-e/QT, QT, QTc and P-wave dispersion. J Electrocardiol. 2018;51(6):929-33. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.07.016.
2. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0136174. doi:10.1371/journal.pone.0136174.
3. Kors JA, Kardys I, van der Meer IM, et al. Spatial QRS-T angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population. J Electrocardiol. 2003;36 Suppl:113-4.
4. Aro AL, Huikuri HV. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death from a large Finnish general population cohort. J Electrocardiol. 2013;46(5):434-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.06.016.

5. Voulgari C, Pagoni S, Tesfaye S, et al. The Spatial QRS-T Angle: Implications in Clinical Practice. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(3):197-210. doi:10.2174/1573403X113099990031.
6. Frolov A, Vorobiev A, Melnikova O, Vaikhanskaya T. Spatial QRS-T Angle in Risk Assessment of the Life-Threatening Arrhythmic Events. *Cardiology in Belarus.* 2020;12(5):620-8. (In Russ.) Фролов А. В., Воробьев А. П., Мельникова О. П., Вайханская Т. Г. Пространственный угол QRS-T в оценке риска жизнеугрожающих аритмических событий. *Кардиология в Беларуси.* 2020;12(5):620-8.
7. Muromtseva GA, Konstantinov VV. Prognostic indicators of ECG and electrical heterogeneity of the ventricular myocardium. *Cardiological Bulletin.* 2020;15(3):54-9. (In Russ.) Муромцева Г. А., Константинов В. В. Прогностические показатели ЭКГ и электрическая гетерогенность миокарда желудочков. *Кардиологический вестник.* 2020;15(3):54-9. doi:10.36396/MS.2020.16.3.007.
8. Pshenichnikov I, Shilippova T, Karai D, et al. Association between ventricular repolarization and main cardiovascular risk factors. *Scand Cardiovasc J.* 2021;45:33-40. doi:10.3109/14017431.2010.532232.
9. Sahnova TA, Blinova EV, Merkulova IN, et al. Factors associated With the Increase in Spatial and Frontal QRS-T Angles in Patients With Inferior Myocardial Infarction. *Kardiologiya.* 2020;60(11):76-83. (In Russ.) Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Меркулова И. Н. и др. Факторы, связанные с увеличением пространственного и фронтального углов QRS-T у больных инфарктом миокарда нижней локализации. *Кардиология.* 2020;60(11):76-83. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1295.
10. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm.* 2005;2:73-8.
11. Scherptong RWC, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol.* 2008;41:648-55. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006.
12. Kurisu S, Nitta K, Sumimoto Y, et al. Myocardial perfusion defect assessed by single-photon emission computed tomography and frontal QRS-T angle in patients with prior anterior myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2019;34(6):971-5. doi:10.1007/s00380-018.
13. Topaloğlu O, Çimci M, Yoloğlu S, et al. Is there association between QRS-T angle, and hormonal and sonographic features in polycystic ovarian syndrome? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:7372-80. doi:10.26355/eurrev_202007_21905.
14. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, et al. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J.* 2001;142:833-7.
15. Sandstedt M, Bergfeldt L, Sandstedt J, et al. Wide QRS-T angles are associated with markers of increased inflammatory activity independently of hypertension and diabetes. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25:e12781. doi:10.1111/anec.12781.
16. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, et al. QRS-T Angle: A Review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(6):534-42. doi:10.1111/anec.12206.

Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск)

Заирова А. Р.¹, Рогоза А. Н.¹, Ощепкова Е. В.¹, Яровая Е. Б.^{2,3}, Куценко В. А.^{2,3},
Шальнова С. А.³, Трубачева И. А.⁴, Кавешников В. С.⁴, Серебрякова В. Н.⁴, Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова”. Москва; ³ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ⁴Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия

Цель. Определение прогностической роли показателя артериальной жесткости (АЖ) CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index) в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС) в популяции взрослого населения РФ на модели данных исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), г. Томск.

Материал и методы. Проанализированы данные 1342 человек в возрасте 25-64 (47,3±11,6) лет, которым в рамках исследования ЭССЕ-РФ проведена оценка АЖ на аппарате VaSeraVS-1500 с последующим контрольным обзвоном, в среднем, через 4,7 года. Изучена прогностическая роль показателя CAVI в отношении первичной комбинированной (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт) и вторичной комбинированной (все СССР) конечных точек (КТ).

Результаты. Выявлено, что наличие в анамнезе ИМ или инсульта (n=52) ассоциировано с повышением частоты СССР с 2,3 до 11,5% — первичная комбинированная КТ (p=0,0003) и с 5% до 23% — вторичная комбинированная КТ (p<0,001). В группе из 1290 человек (без ИМ или инсульта в анамнезе) продемонстрировано, что у мужчин CAVI значимо выше, чем у женщин: 7,4±1,4 vs 7,1±1,3 (p=0,002), несмотря на более молодой возраст: 45,4±11,8 vs 48,0±11,3 лет (p<0,001). Определен критерий риска развития СССР в виде CAVI >7,8 (относительный риск (ОР): 5,06; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,32-11,06) (p<0,001) и (ОР: 3,95; 95% ДИ: 2,37-6,58) (p<0,001), который сохраняет свою прогностическую ценность и при поправке на традиционные факторы риска (ОР: 3,13; 95% ДИ: 1,26-7,75) (p=0,014) и (ОР: 2,16; 95% ДИ: 1,18-3,98)

(p=0,013) — первичная и вторичная комбинированные КТ, соответственно.

Заключение. Показатель АЖ CAVI имеет существенное независимое прогностическое значение в отношении СССР в популяционной выборке взрослого городского населения г. Томска в возрасте 25-64 лет. Для уточнения сердечно-сосудистого риска может быть рекомендовано проведение объемной сфигмографии с определением CAVI при профилактических и диспансерных осмотрах мужчин с 35 и женщинам с 45 лет.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, объемная сфигмография, артериальная жесткость, сердечно-сосудистый лодыжечный индекс CAVI, прогноз, сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/06-2021

Рецензия получена 23/07-2021

Принята к публикации 02/08-2021



Для цитирования: Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Шальнова С. А., Трубачева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Бойцов С. А. Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967. doi:10.15829/1728-8800-2021-2967

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zairova.alsu@rambler.ru

Тел.: +7 (909) 630-80-41

[Заирова А. Р.* — к.м.н., н.с. отдела новых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-8800-1160, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, в.н.с. руководитель отдела новых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-0543-3089, Ощепкова Е. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела гипертонии, ORCID: 0000-0003-4534-9890, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей, в.н.с., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — аспирант кафедры теории вероятностей, м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Трубачева И. А. — д.м.н., зав. отделением популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Кавешников В. С. — к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-4525, Серебрякова В. Н. — к.м.н., зав. лабораторией регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-9265-708X, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk)

Zairova A. R.¹, Rogoza A. N.¹, Oshchepkova E. V.¹, Yarovaya E. B.^{2,3}, Kutsenko V. A.^{2,3}, Shalnova S. A.³, Trubacheva I. A.⁴, Kaveshnikov V. S.⁴, Serebryakova V. N.⁴, Boytsov S. A.¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁴Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To determine the role of cardio-ankle vascular index (CAVI) in predicting cardiovascular events (CVEs) in adult Russian population using model of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study (Tomsk).

Material and methods. We analyzed the data of 1342 people aged 25-64 (4,3±11,6) years, in whom arterial stiffness was assessed as part of the ESSE-RF study using the vascular screening system VaSeraVS-1500, followed by phone contacts, on average, 4,7 years later. We studied the prognostic role of CAVI in relation to primary composite (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction (MI) or stroke) and secondary composite (all CVEs) endpoints.

Results. We revealed that prior myocardial infarction or stroke (n=52) is associated with an increase in CVE incidence from 2,3 to 11,5% (p=0,0003) and from 5% to 23% (p<0,001) for primary and secondary composite endpoints, respectively. In a group of 1290 people (without prior MI or stroke), CAVI was significantly higher in men than in women: 7,4±1,4 vs 7,1±1,3 (p=0,002), despite more young age: 45,4±11,8 vs 48,0±11,3 years (p<0,001). The risk criterion for CVE was CAVI >7,8 (relative risk (RR): 5,06; 95% confidence interval (CI): 2,32-11,06) (p<0,001) and (RR: 3,95; 95% CI: 2,37-6,58) (p<0,001), which retains its predictive value when adjusted for conventional risk factors (RR: 3,13; 95% CI: 1,26-7,75) (p=0,014) and (RR: 2,16; 95% CI: 1,18-3,98) (p=0,013) — primary and secondary composite endpoints, respectively.

Conclusion. CAVI has a significant independent value in predicting CVEs in Tomsk adult urban population aged 25-64 years. To clarify the cardiovascular risk, vascular screening with identifying CAVI should be carried out during preventive and screening examinations for men over 35 and women over 45.

Keywords: ESSE-RF, volume sphygmography, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index CAVI, prognosis, cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Zairova A. R. * ORCID: 0000-0001-8800-1160, Rogoza A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, Oshchepkova E. V. ORCID: 0000-0003-4534-9890, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Kaveshnikov V. S. ORCID: 0000-0002-0211-4525, Serebryakova V. N. ORCID: 0000-0002-9265-708X, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
zairova.alsu@rambler.ru

Received: 29/06-2021

Revision Received: 23/07-2021

Accepted: 02/08-2021

For citation: Zairova A. R., Rogoza A. N., Oshchepkova E. V., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Shalnova S. A., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N., Boytsov S. A. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2967

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЖ — артериальная жесткость, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — конечная точка, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ОР — относительный риск, ОС — объемная сфигмография, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, CAVI — cardio-ankle vascular index (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, NRI — Net Reclassification Improvement, AUC (Area Under Curve) ROC — площадь под ROC-кривой.

Введение

Показатели артериальной жесткости (АЖ) рассматриваются как интегральные маркеры сердечно-сосудистого риска (ССР) [1, 2]. В последние годы широко изучается сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI (cardio-ankle vascular index), предложенный японскими авторами [1-3]. Этот показатель АЖ, в отличие от скорости пульсовой волны, является скорректированным по уровню артериального давления (АД) в момент измерения и позиционируется как показатель “истинной артериальной жесткости”. Метод объемной сфигмографии (ОС), при котором оценивается CAVI, основан на регистрации сфигмограмм с конечностей с помощью пневмоманжет, является простым и удобным [4], в связи с чем может применяться и в эпидемиологических исследованиях [5]. Показано, что повышен-

ные значения CAVI ассоциированы с коронарным и периферическим атеросклерозом и имеют независимую диагностическую ценность [2, 3, 6]. Так, некоторыми авторами CAVI >8,9 признается маркером коронарного атеросклероза [6]; рекомендуется вводить CAVI в шкалу для диагностики этого заболевания наряду с традиционными факторами риска (ФР) [7]. За последние 10 лет в ряде работ зарубежных авторов продемонстрирована и независимая прогностическая ценность CAVI в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС) в отдельных группах обследованных — у больных с ожирением [8], с метаболическим синдромом [9], сахарным диабетом (СД) 2 типа [10]. Однако в работах других авторов прогностическая значимость CAVI не подтверждается или же статистическая значимость теряется при поправке на традиционные ФР [11-13]. При этом

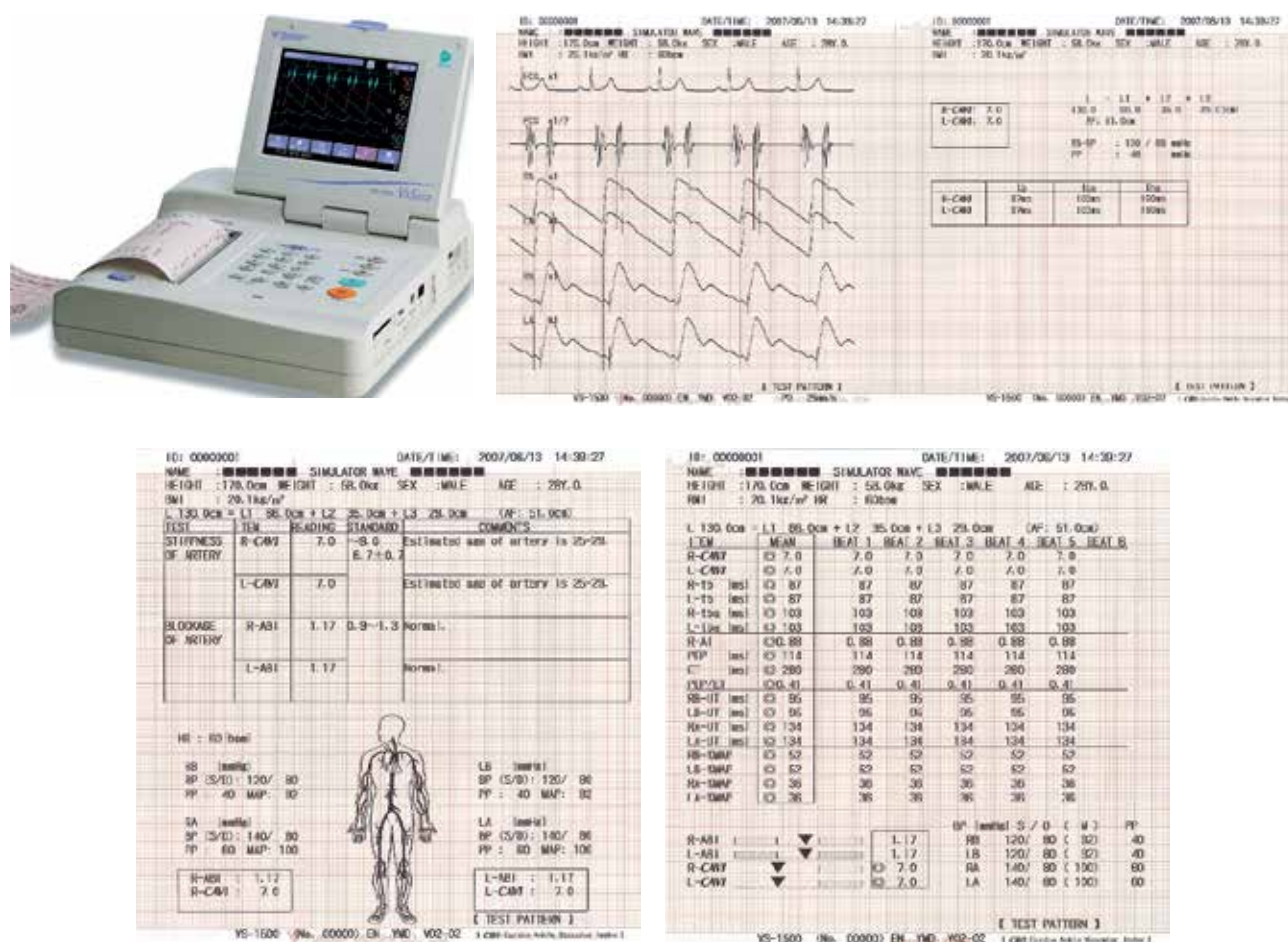


Рис. 1. Аппарат VaSeraVS-1500 и результаты исследования: кривые ЭКГ, фонокардиограммы, сфигмограммы, показатели САД и ДАД, CAVI и ЛПИ справа и слева.

большинство исследований проведены в странах Азии и преимущественно на небольших выборках лиц старшего возраста с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В опубликованном в 2019г метаанализе подчеркивается очевидная необходимость исследований, оценивающих показатель CAVI как прогностический фактор ССС среди населения в целом и в неазиатских странах [14].

Референсные значения показателя CAVI получены для некоторых регионов РФ в рамках эпидемиологического многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) и других исследований и отражены в согласительном документе российских экспертов по оценке АЖ [2]. Однако данные о прогностическом значении показателя CAVI в популяции РФ отсутствуют.

Цель работы — определение прогностической роли CAVI в отношении ССС по данным проспективного наблюдения в популяции взрослого населения РФ на модели данных исследования ЭССЕ-РФ (г. Томск).

Материал и методы

В рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [15] в г. Томск проведена оценка АЖ в случайной популяционной выборке из 1379 человек в возрасте 25-64 лет. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Определение АЖ выполнено методом 4-канальной ОС (рисунок 1) на аппарате VaSeraVS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Обследование проводилось в положении пациента лежа на кушетке после наложения 4-х пневмоманжет справа и слева на плечи и лодыжки для регистрации сфигмограмм и измерения АД, а также электрокардиографических электродов на запястья и микрофона фонодатчика на грудную клетку. Общее время регистрации сигналов составляло не >10 мин. CAVI рассчитывается аппаратом автоматически по скорости пульсовой волны на участке от клапана аорты до артерий правой и левой голени [6].

Для централизованной групповой обработки первичные данные в цифровом формате пересылались в ФГБУ «НИИ кардиологии» Минздрава России. Анализировались качество регистрации, значения систолического (САД), диастолического (ДАД) АД, CAVI и лодыечно-плечевой индекс (ЛПИ). После проведенного

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика обследованных (n=1342)

Показатели	Общая группа (n=1342)	Мужчины (n=543)	Женщины (n=799)	P (муж.-жен.)
Возраст (лет)	47,3±11,6	46,0±11,8	48,3±11,3	0,001
ИМТ кг/м ²	27,9±5,6	27,5±4,7	28,2±6,1	0,208
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	429 (32,0%)	150 (27,6%)	279 (34,9%)	0,005
Курение	544 (40,5%)	360 (66,3%)	184 (23,0%)	0,000
АГ	931 (69,4%)	403 (74,2%)	528 (66,1%)	0,002
СД	146 (10,9%)	47 (8,7%)	99 (12,4%)	0,032
ИБС	242 (18,0%)	80 (14,7%)	162 (20,3%)	0,011
ИМ или инсульт в анамнезе	52 (3,9%)	29 (5,3%)	23 (2,9%)	0,030

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$; дискретные величины представлены в формате “n (%)”. Для дискретных величин использован точный тест Фишера, для непрерывных — критерий Манна-Уитни.

контроля качества записанных сфигмограмм, а также исключения из анализа лиц с ЛПИ $<0,9$ (методические ограничения для оценки САВИ) в итоге проанализированы данные 1342 человек, 543 мужчин и 799 женщин, средний возраст 47,3±11,6 лет. Значимых различий между САВИ справа и слева выявлено не было ($p>0,3$), что позволило при анализе использовать среднее значение.

Проведено проспективное наблюдение за исходно сформированной когортой. Средний период наблюдения обследованных составил 4,7 года (1716 дней). В ходе исследования достигнут необходимый отклик — в результате прямых и непрямых контактов с населением была получена информация в отношении 99% исходно обследованных представителей популяционной когорты.

Прогностическое значение САВИ изучалось в отношении следующих конечных точек (КТ): первичная комбинированная КТ — смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (n=36) и вторичная комбинированная КТ — все ССС: смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт, операция по реваскуляризации миокарда, госпитализация по поводу обострения ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (n=76).

Статистический анализ. При обработке результатов использовались пакеты статистических программ SPSS v. 20, Statistica 10, а также среда статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для непрерывных показателей вычислялся коэффициент непарметрической асимметрии Пирсона, т.е. разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение [16]. Если значение коэффициента непарметрической асимметрии для унимодального непрерывного параметра было $<0,2$, то распределение считалось незначительно отклоняющимся от нормального и параметр описывался средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Если эти условия нарушались, то распределение параметра считалось отклоняющимся от нормального и для параметра приводились медиана и интерквартильный размах [Me (Q25-Q75)]. Качественные показатели описаны абсолютными и относительными частотами (%). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров в зависимости от их типа распределения проводилась с использованием t-критерия Стьюдента или его непарметрического аналога — критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера.

Сравнение двух кривых выживаемости Каплана-Мейера проведено лог-ранговым тестом. С помощью ROC-анализа для двух видов КТ определялись отрезные значения для показателя АЖ по значению, при котором чувствительность была наиболее близка к специфичности. Оценивалась значимость площади (AUC) под ROC-кривой (AUC ROC) и проводилось сравнение данного показателя для изучаемых параметров. Ассоциации между показателем АЖ и другими ФР с выявлением КТ двух видов определялись с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса и модели бинарной логистической регрессии. При проверке гипотез r-значения приводились с точностью до третьего знака после запятой. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливалась на уровне $p<0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены отдельные параметры исходно обследованной популяционной когорты (n=1342). Обследованная выборка характеризовалась большей долей женщин (60%), возраст которых был значимо выше, чем у мужчин (в среднем на 2 года), отмечены высокая частота ФР ССЗ: третья часть обследованных имела ожирение, 40% курили, у 70% выявлена артериальная гипертензия (АГ) — в анамнезе и/или при обследовании, у 18% — ИБС в анамнезе, у 11% — СД. За период наблюдения в обследованной выборке произошло 37 (2,8%) смертей от всех причин, из них 15 (1,1%) — от ССЗ. Количество случаев первичной комбинированной КТ составило 36 (2,7%) человек, вторичной комбинированной КТ — 76 (5,7%) человек.

Известно, что наличие в анамнезе ССЗ значительно повышает риск смерти и других ССС и позволяет отнести данных пациентов к группе высокого и очень высокого риска. Это нашло подтверждение и в данном исследовании. Среди 52 (3,9% от общего числа) человек с ранее перенесенным ИМ или инсультом частота регистрации первичной комбинированной КТ в сравнении с лицами без отягощенного анамнеза возрастала с 2,3

Таблица 2

Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика обследованных без ССЗ в анамнезе (n=1290)

Показатели	Общая группа (n=1290)	Мужчины (n=514)	Женщины (n=776)	p (муж.-жен.)
Возраст, лет	46,97±11,58	45,40±11,76	48,01±11,34	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,83±5,59	27,37±4,68	28,14±6,10	0,160
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	402 (31,2%)	135 (26,3%)	267 (34,4%)	0,002
Курение	519 (40,2%)	341 (66,3%)	178 (22,9%)	<0,001
САД, мм рт.ст.	140,23±19,98	143,49±18,48	138,07±20,65	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	87,81±12,59	89,80±12,90	86,49±12,21	<0,001
ПАД, мм рт.ст.	52,42±10,73	53,70±9,56	51,57±11,37	<0,001
САVI	7,21±1,34	7,39±1,35	7,09±1,31	0,002
Общий ХС, ммоль/л	5,75±1,23	5,61±1,27	5,84±1,20	<0,001
↑Общий ХС	898 (70,3%)	333 (64,9%)	565 (74,0%)	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,74±1,05	3,68±1,04	3,78±1,06	0,158
↑ХС ЛНП	947 (74,2%)	380 (74,1%)	567 (74,2%)	1,000
ХС ЛВП, ммоль/л	1,43±0,34	1,30±0,31	1,52±0,32	<0,001
↓ХС ЛВП	186 (14,6%)	71 (13,8%)	115 (15,1%)	0,572
ТГ, ммоль/л	1,27 [0,91; 1,76]	1,33 [0,95; 1,90]	1,21 [0,89; 1,69]	0,003
↑ТГ	347 (27,2%)	160 (31,2%)	187 (24,5%)	0,009
Глюкоза, ммоль/л	5,22 [4,90; 5,77]	5,27 [4,94; 5,82]	5,19 [4,88; 5,72]	0,025
СД 2 типа	132 (10,2%)	41 (8,0%)	91 (11,7%)	0,031
↑Глюкоза	394 (30,5%)	173 (33,7%)	221 (28,5%)	0,056
СРБ, мг/л	0,15 [0,07; 0,33]	0,13 [0,06; 0,28]	0,16 [0,07; 0,35]	0,008
АГ	883 (68,4%)	376 (73,2%)	507 (65,3%)	0,003
ИБС	208 (16,1%)	61 (11,9%)	147 (18,9%)	0,001

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$, Me (Q25-Q75), дискретные величины представлены в формате “n (%)”. Для дискретных величин использован точный тест Фишера, для непрерывных — критерий Манна-Уитни. ↑Общий ХС ≥5 ммоль/л; ↑ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л; ↓ХС ЛВП <1,0/1,2 ммоль/л (м/ж); ↑ТГ ≥1,7 ммоль/л; ↑глюкоза ≥6,1 ммоль/л. СРБ — С-реактивный белок.

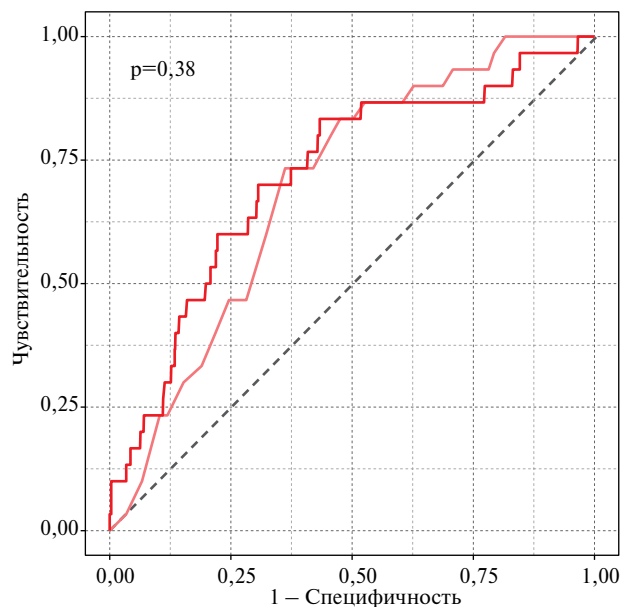
до 11,5% ($p=0,0003$), а вторичной комбинированной КТ — с 5 до 23% ($p<0,001$). Дальнейший анализ прогностической значимости показателя САVI был проведен в группе из 1290 человек, не имевших в анамнезе ИМ или инсульта. В таблице 2 представлена характеристика этой группы. Выявлено, что показатели САVI у мужчин значимо выше, чем у женщин: $7,4 \pm 1,4$ vs $7,1 \pm 1,3$ ($p=0,002$), несмотря на более молодой возраст — $45,4 \pm 11,8$ vs $48,0 \pm 11,3$ лет ($p<0,001$). Количество случаев первичной комбинированной КТ в данной выборке составило 30 (2,3%) человек, вторичной комбинированной КТ — 64 (5,7%) человека без значимого различия у мужчин и женщин.

Для обеспечения многофакторного дискретного анализа на первом этапе определены “пороговые” значения показателя САVI, разделяющие лиц с наличием и отсутствием ССС за период наблюдения. Поскольку известно, что параметры АЖ тесно связаны с возрастом, аналогичный анализ проведен также для показателя “паспортный возраст”. ROC-анализ с определением оптимального “отрезного значения” по критерию “чувствительность равна специфичности” определил для первичной комбинированной КТ “отрезное значение” САVI =7,8 (AUC ROC =0,718, чувствительность 70%, специ-

фичность 70%), для паспортного возраста “отрезное значение” 54 года (AUC ROC =0,696, чувствительность 60%, специфичность 68%). Аналогичный анализ для вторичной комбинированной КТ выявил “отрезное значение” для САVI =7,7 (AUC ROC =0,716, чувствительность 69%, специфичность 68%), для возраста 54 (AUC ROC =0,743, чувствительность 66%, специфичность 69%). В связи с близостью полученных “отрезных значений” для САVI, было принято решение в дальнейшем рассматривать максимальную из них (равную 7,8) как отрезную для первичной и вторичной комбинированных КТ. На рисунке 2 представлены ROC-кривые для анализируемых показателей.

По результатам однофакторного анализа в рамках дискретной модели Кокса выявлена статистически значимая прогностическая ценность показателя САVI >7,8 в отношении риска развития первичной комбинированной КТ — относительный риск (ОР): 5,06; 95% ДИ: 2,32-11,06 ($p<0,001$) и вторичной комбинированной КТ — ОР: 3,95; 95% ДИ: 2,37-6,58 ($p<0,001$).

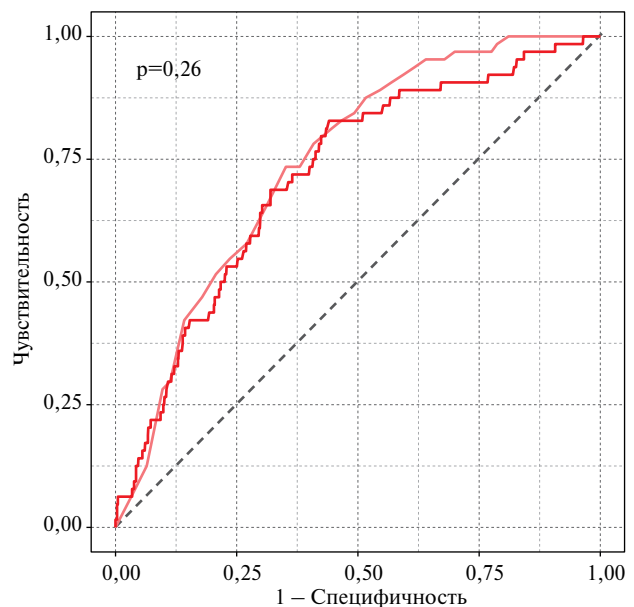
Анализ дожития без ССС у обследованных лиц с повышенной жесткостью сосудистой стенки (САVI >7,8) выполнен методом Каплана-Мейера. На рисунке 3 представлены кривые дожития Капла-



— Возраст (AUC=0,696)
— CAVI (AUC=0,718)

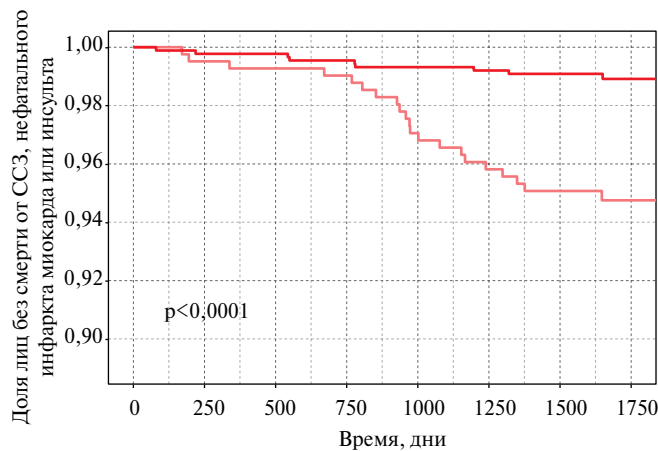
А

Рис. 2 ROC-кривые для показателей паспортный возраст и CAVI для первичной комбинированной (А) и вторичной комбинированной (Б) конечных точек.



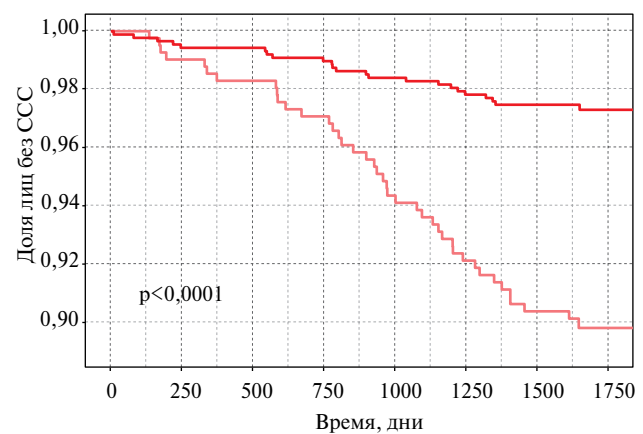
— Возраст (AUC=0,743)
— CAVI (AUC=0,716)

Б



— CAVI > 7,8
— CAVI ≤ 7,8

А



— CAVI > 7,8
— CAVI ≤ 7,8

Б

Рис. 3 Кривые дожития Каплана-Мейера для первичной комбинированной (А) и вторичной комбинированной (Б) КТ при CAVI > 7,8 и CAVI ≤ 7,8.

на-Мейера без ССС у обследованных лиц, которые статистически значимо различались при CAVI > 7,8 и CAVI ≤ 7,8.

На основании известной взаимосвязи показателей АЖ и традиционных ФР ССЗ, подтвержденной и в данной выборке, на следующем этапе анализа был поставлен основной вопрос: сохраняет ли свою значимость в прогнозе ССС критерий повышенной АЖ — CAVI > 7,8 после учета вклада в прогноз традиционных ФР.

Прогностическое значение показателя CAVI анализировалось в рамках многофакторной про-

гностической модели Кокса. Для перевода рассматриваемых в данной работе непрерывных показателей, влияющих на прогноз ССС в дискретные, применены пороговые значения в соответствии с рекомендациями [17, 18]: САД ≥ 140 мм рт.ст., пульсовое АД (ПАД) ≥ 60 мм рт.ст., индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) < 1,0/1,2 ммоль/л (м/ж), триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л. Также учитывались пол, наличие табакокурения, СД.

Таблица 3

Результаты анализа моделей пропорциональных рисков Кокса для традиционных ФР и маркера CAVI >7,8

	Вторичная комбинированная КТ				Первичная комбинированная КТ			
	Однофакторная		Многофакторная		Однофакторная		Многофакторная	
	ОР	p	ОР	p	ОР	p	ОР	p
CAVI >7,8	3,95 (2,37-6,58)	0,000	2,16 (1,18-3,98)	0,013	5,06 (2,32-11,06)	0,000	3,13 (1,26-7,75)	0,014
Возраст 54+	4,03 (2,41-6,75)	0,000	2,42 (1,29-4,56)	0,006	3,08 (1,48-6,39)	0,003	1,46 (0,6-3,58)	0,407
Пол (0 — ж, 1 — м)	1,45 (0,89-2,37)	0,136	1,37 (0,75-2,49)	0,305	2,03 (0,99-4,18)	0,055	1,33 (0,54-3,25)	0,534
САД (0-1)	2,23 (1,34-3,71)	0,002	1,19 (0,63-2,24)	0,600	4,09 (1,76-9,54)	0,001	1,24 (0,43-3,59)	0,690
ПАД (0-1)	1,9 (1,11-3,24)	0,019	1,06 (0,57-1,97)	0,855	3,95 (1,93-8,1)	0,000	2,15 (0,91-5,09)	0,082
ИМТ (0-1)	1,7 (1,04-2,79)	0,034	1,41 (0,8-2,48)	0,237	2,67 (1,3-5,5)	0,008	1,91 (0,83-4,4)	0,128
ХС ЛВП (0-1)	0,73 (0,33-1,61)	0,439	0,68 (0,3-1,53)	0,353	1,24 (0,47-3,24)	0,668	0,91 (0,33-2,5)	0,857
ХС ЛНП (0-1)	1,58 (0,84-2,95)	0,156	1,06 (0,54-2,1)	0,867	1,19 (0,51-2,77)	0,689	0,85 (0,33-2,2)	0,736
ТГ (0-1)	1,24 (0,73-2,1)	0,425	0,86 (0,49-1,51)	0,589	2,09 (1,02-4,31)	0,045	1,26 (0,57-2,79)	0,567
Курение (0-1)	1,25 (0,77-2,05)	0,371	1,22 (0,68-2,2)	0,501	2,29 (1,1-4,75)	0,026	2,37 (0,97-5,78)	0,059
СД (0-1)	2,76 (1,55-4,92)	0,001	1,79 (0,95-3,35)	0,070	3,2 (1,42-7,19)	0,005	1,69 (0,7-4,07)	0,244

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75); цветом выделены статистически значимые компоненты различных моделей.

Таблица 4

Частота CAVI >7,8 в разных возрастных группах, n (%)

Возрастные группы	Общая группа	Мужчины	Женщины	P (муж.-жен.)
1 (25-34 года)	6 (2,3%) n=262	4 (3,1%) n=128	2 (1,5%) n=134	0,64
2 (35-44 года)	20 (8,3%) n=241	12 (11,5%) n=104	8 (5,8%) n=137	0,18
3 (45-54 года)	114 (31,5%) n=362	47 (36,2%) n=130	67 (28,9%) n=232	0,19
4 (55-65 лет)	272 (64,0%) n=425	118 (77,6%) n=152	154 (56,4%) n=273	<0,0005

Показано, что в 3-факторной модели, включающей САД, возраст и CAVI, последний показатель сохраняет прогностическую значимость как в отношении первичной комбинированной КТ — ОР: 3,44; 95% ДИ: 1,41-8,4 ($p=0,007$), так и вторичной комбинированной КТ — ОР: 2,3; 95% ДИ: 1,27-4,16 ($p=0,006$). Эта закономерность сохраняется и в 4-факторной модели, учитывающей гендерный признак — ОР: 3,26; 95% ДИ: 1,32-8,09 ($p=0,011$) и ОР: 2,21; 95% ДИ: 1,21-4,03 ($p=0,010$), соответственно, для первичной и вторичной комбинированных КТ. Более того, в модели пропорциональных рисков Кокса с включением в анализ помимо CAVI таких 10 традиционных ФР ССЗ, как возраст, пол, САД, ПАД, ИМТ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, курение, СД, было продемонстрировано, что признак повышенной АЖ CAVI >7,8 также сохраняет свою прогностическую ценность. При этом в модели прогноза вторичной комбинированной КТ только признак старшего возраста >54 лет — ОР: 2,42; 95% ДИ: 1,29-4,56 ($p=0,006$) и признак повышенной АЖ CAVI >7,8 — ОР: 3,13; 95% ДИ: 1,26-7,75 ($p=0,014$), сохраняют статистическую значимость для прогноза. В аналогичной модели прогноза первичной комбинированной КТ только показатель повышенной АЖ

CAVI >7,8 (ОР: 2,16; 95% ДИ: 1,18-3,98) ($p=0,013$) сохраняет свою статистическую значимость.

В таблице 3 представлены результаты анализа для всех анализируемых параметров при включении показателя CAVI >7,8 в модели с различным числом факторов. Таким образом, проведенный анализ убедительно продемонстрировал как самостоятельное, так и независимое прогностическое значение показателя АЖ — CAVI в отношении риска развития ССС в исследованной выборке.

В связи с полученными результатами возникает вопрос о целесообразности и необходимости проведения оценки АЖ методом ОС с включением данного исследования в алгоритм обследования при профилактических и диспансерных осмотрах. При этом с учетом необходимости оптимизации работы важно определить соответствующий контингент лиц, кому может быть рекомендована ОС с определением CAVI в первую очередь. Проведен анализ с определением частоты выявления повышенной АЖ в разных возрастных группах с учетом гендерного фактора (таблица 4). Полученные результаты позволяют заключить, что в возрастной группе до 35 лет ожидаются только единичные случаи превышения CAVI >7,8, причем как у муж-

чин, так и у женщин, но начиная со 2-ой возрастной группы (35-44 года) этот признак выявляется уже у 11,5% обследованных мужчин и у 5,8% женщин, в 3-ей возрастной группе (45-54 года) у каждого третьего обследованного, а в 4-ой возрастной группе (55-64 года) у > половины обследованных, при этом у мужчин значимо чаще чем у женщин — 77,6 vs 56,4% ($p < 0,0005$). Таким образом, проведенный анализ позволяет рекомендовать проведение

ОС с определением показателя CAVI для уточнения ССР в популяции взрослого населения в целом, но с учетом того, что выявление CAVI $> 7,8$ маловероятно ($< 10\%$) у мужчин до 35 и женщин до 45 лет. Важно отметить, что при ограничении возраста диапазоном 55-64 года (старшая возрастная группа) возраст теряет свою прогностическую значимость и, в связи с этим, определение CAVI приобретет решающее значение в прогнозе ССС (рисунок 4).

На сегодняшний день в странах Европы наиболее распространенной при оценке риска ССС является шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Проведен сравнительный анализ прогностической ценности показателя CAVI со шкалой SCORE. Количественный прогноз риска ССС по шкале SCORE выполнен в соответствии с рекомендациями [19]. ROC-анализ продемонстрировал, что “простой” прогноз на основании только значения CAVI имеет сопоставимую со шкалой SCORE прогностическую ценность в отношении ССС (рисунок 5). В модели с добавлением к CAVI паспортного возраста значение AUC ROC увеличивается с 0,718 до 0,730 (первичная комбинированная КТ) и с 0,716 до 0,756 (“комбинированная” КТ). А когда в модель прогноза ССС кроме CAVI и возраста добавляются пол, САД и курение, то значение AUC ROC увеличивается до 0,765 (первичная комбинированная КТ) и 0,763 (вторичная комбинированная КТ), но не достигает статистически значимых различий при сравнении со SCORE (0,759 и 0,747, соответственно), (рисунок 6).

Таким образом, полученные результаты позволяют предложить метод оценки рисков ССС

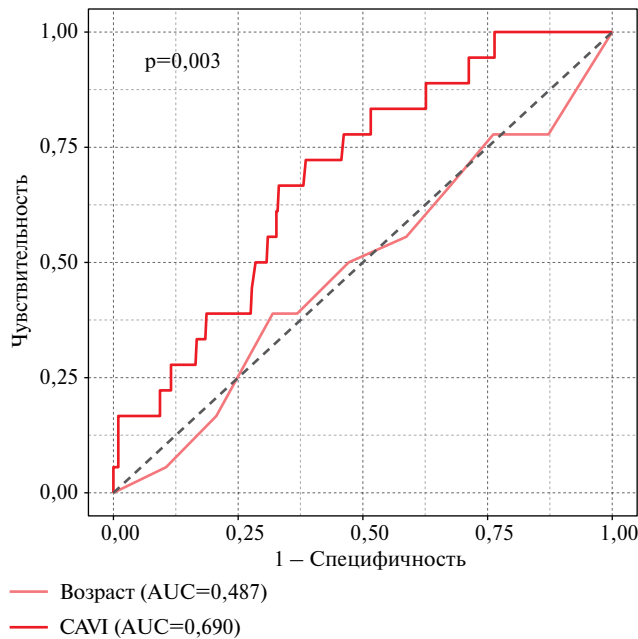
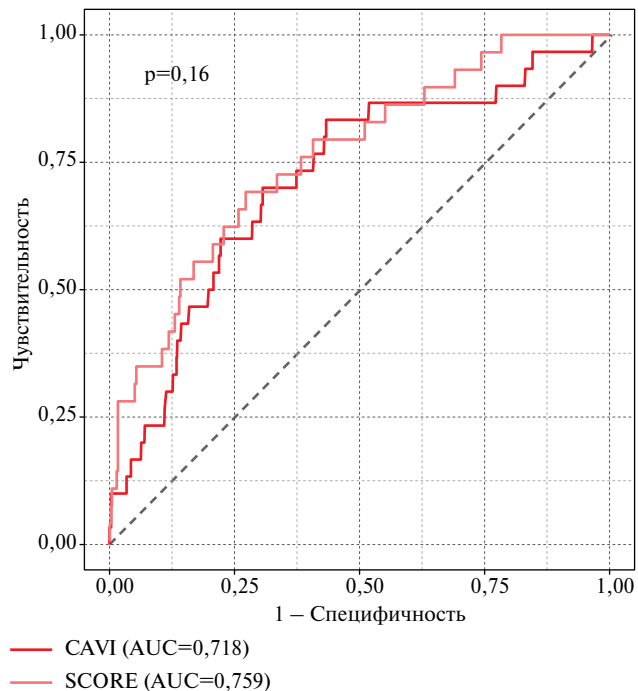
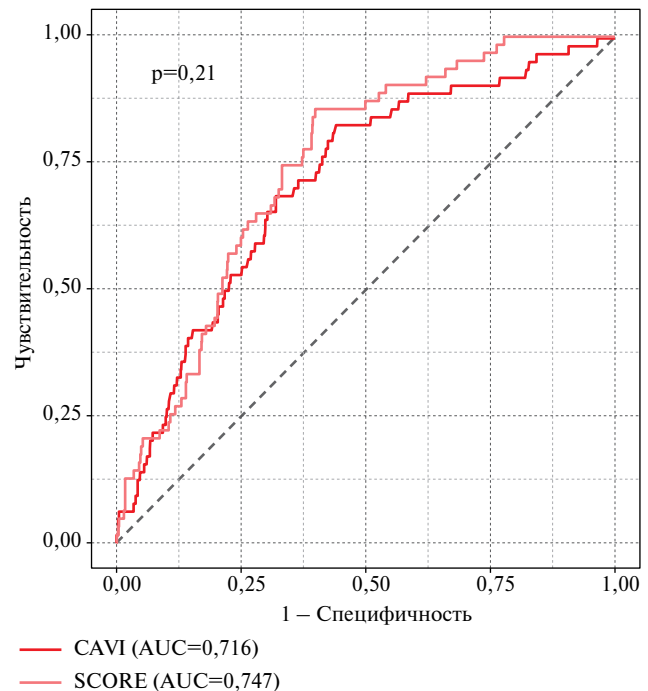


Рис. 4 ROC-кривые для CAVI и возраста в отношении ССС (первичная комбинированная КТ) в возрастной группе 55-64 года.



А

Рис. 5 ROC-кривые CAVI и шкалы SCORE в прогнозе риска ССС — первичная комбинированная (А) и вторичная комбинированная (Б) КТ.



Б

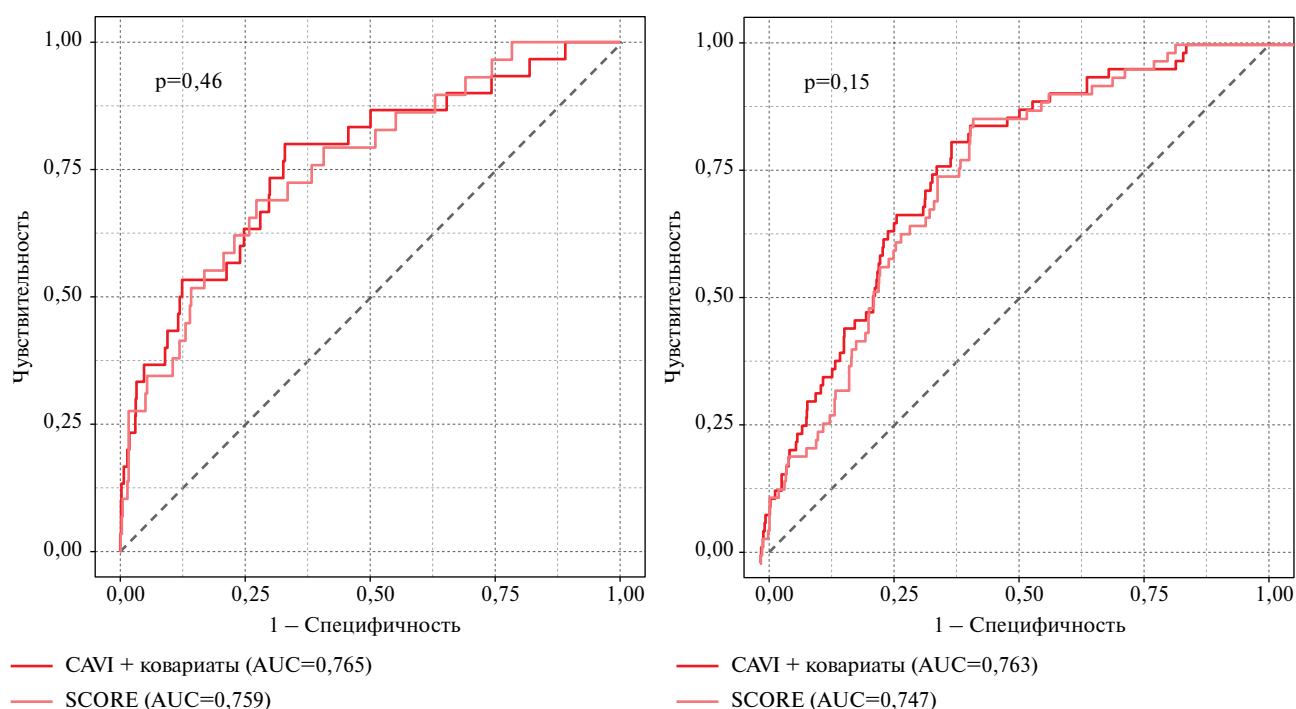


Рис. 6 ROC-кривые модели CAVI+возраст+пол+САД+курение и шкалы SCORE в прогнозе риска CCC — первичная комбинированная (А) и вторичная комбинированная (Б) КТ.

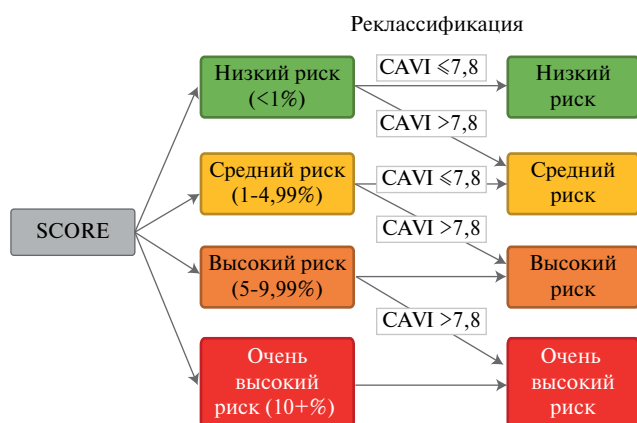


Рис. 7 Схема реклассификации для оценки риска CCC при добавлении критерия повышенной АЖ CAVI >7,8 к шкале SCORE.

(“модель CAVI”), не требующий, в отличие от SCORE, привлечения данных лабораторных методов исследования. Например, для оценки 5-летнего риска CCC у конкретного обследуемого на основе модели бинарной логистической регрессии с бинарными независимыми переменными (возраст, пол, CAVI, САД, курение), где в качестве зависимой переменной выступает вторичная комбинированная КТ, необходимо провести следующие вычисления:

1. Вычислить величину показателя Z по следующему правилу:

- +1,24 балла, если возраст ≥ 54 лет
- +0,24 балла, если обследуемый — мужчина

- +0,68 балла, если CAVI $>7,8$
- +0,32 балла, если САД ≥ 140 мм рт.ст.
- +0,25 балла, если курит

2. Рассчитать 5-летний риск CCC (в %) по формуле: $R=100/(1+\exp(4,3-Z))$.

Для применения представленной модели на практике предлагается алгоритм отнесения к группам риска CCC, для чего необходимо:

1. Вычислить величину показателя Z^* по следующему правилу:

- +10 баллов, если возраст ≥ 54 лет
- +2 балла, если обследуемый — мужчина,
- +8 баллов, если CAVI $>7,8$
- +4 балла, если САД ≥ 140 мм рт.ст.
- +3 балла, если курит

2. По рассчитанному числу баллов определить группу риска CCC.

В ходе анализа установлено, что распределение пациентов по квартилям Z совпадает с распределением по квартилям Z^* . Если значение показателя Z^* было ниже выборочной медианы $Z^* \leq Q50$, где $Q50=10$, то пациента относили к группе низкого риска, если $Q50 < Z^* \leq Q75$, где $Q75=17$ к группе среднего риска, если $Z^* > Q75$, то к группе высокого риска. Таким образом, на основе вычисленного Z^* пациент попадает в одну из следующих групп риска: $Z \leq 10$: (низкий уровень риска CCC — вероятность наступления CCC $<2,9\%$); $10 < Z \leq 17$ (средний уровень риска CCC — вероятность наступления CCC от 2,9 до 7,4%); $Z > 17$ (высокий уровень риска CCC — вероятность наступления CCC $>7,4\%$).

Полученные в данном исследовании результаты позволяют также предположить, что выявление повышенной АЖ по критерию CAVI $>7,8$ у лиц низкого или среднего риска по шкале SCORE позволит реклассифицировать часть обследуемых в группу высокого риска. Согласно Российским национальным рекомендациям 2017г, дополнительные ФР, такие как отягощенная наследственность, наличие атеросклеротических бляшек, снижение ЛПИ, избыточная масса тела и др. могут реклассифицировать обследуемого в более высокую группу риска CCC [20], однако в этом ряду фактор повышенной АЖ отсутствует. Проведен дополнительный анализ с оценкой возможности реклассификации за счет фактора АЖ с расчетом показателя NRI (Net Reclassification Improvement) [21]. Анализировалось добавление CAVI к SCORE по правилам, приведенным на рисунке 7, т.е. группы риска формировались по рекомендуемым отрезным значениям SCORE, но если у обследуемого CAVI был $>7,8$, то он переходил в следующую по тяжести группу риска. Показано, что это значимо реклассифицирует риск наступления первичной (NRI=0,30; $p=0,035$) и вторичной (NRI=0,20; $p=0,0045$) комбинированных КТ у женщин. Отметим, что у мужчин при подобной реклассификации значимого улучшения предсказательной способности не обнаружено, что рассматриваем как предварительный результат, требующий подтверждения в исследовании с большим числом КТ.

Обсуждение

Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ явилось первым популяционным исследованием, в рамках которого проводилась оценка АЖ в 5 регионах РФ [5]. В настоящей работе представлены результаты оценки прогностической значимости показателя АЖ CAVI в отношении CCC в выборке из российской популяции на основе анализа материала, полученного в г. Томск.

В опубликованных ранее работах зарубежных авторов получены неоднозначные результаты. В некоторых исследованиях продемонстрирована независимая прогностическая ценность CAVI; например, данные 5-летнего наблюдения за 425 пациентами с ожирением (средний возраст 51,5 лет) показали статистически значимую ценность CAVI в отношении прогноза CCC (ИМ, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство) в многофакторной модели Кокса с учетом пола, возраста, ИМТ, курения, АГ, дислипидемии (ДЛП) и СД: для повышения на единицу значения CAVI ОР составило 1,50; 95% ДИ: 1,04–2,02 ($p=0,029$) [8]. Независимая прогностическая ценность CAVI в отношении острых коронарных событий и хронической ИБС подтверждена и при 6,7 $\pm$ 1,6-летнем наблюдении за 1003 пациентами (средний возраст 62,5

лет) с метаболическими нарушениями (СД, ДЛП) и АГ: в многофакторной модели, включающей традиционные ФР (возраст, пол, курение, наличие СД и АГ), повышение CAVI на единицу увеличивало риск CCC: ОР 1,13; 95% ДИ: 1,01–1,26 ($p=0,039$) [9]. Значение CAVI $>8,3$ при наблюдении в течение 15 мес. за 288 пациентом после перенесенного острого коронарного события оказалось предиктором CCC: в отношении таких CCC, как смерть от ССЗ, нефатальный ИМ — ОР 18,0; 95% ДИ 2,4–136,8 ($p=0,005$ с учетом возраста и курения), а в отношении нефатального инсульта — ОР 9,4; 95% ДИ: 1,18–74,2 ($p=0,034$ с учетом возраста и наличия СД) [22]. Результаты 4-летнего наблюдения за 626 пациентами с СД 2 типа показали, что повышенное значение CAVI ≥ 9 является значимым независимым предиктором CCC в логистическом регрессионном анализе — ОШ 1,18; 95% ДИ: 1,0–1,38 ($p=0,049$) (с учетом таких факторов как пол, возраст, курение, ИМТ, АГ, ДЛП, уровень глюкозы) и что прогностическое значение CAVI $\geq 9,0$ и кальциевого индекса >100 равноценны [10], а данные 3-летнего наблюдения за 400 пациентами с АГ, СД и ДЛП >63 лет при многофакторном анализе с учетом возраста, пола, курения, СД, АГ, ДЛП и хронической болезни почек продемонстрировали, что у обследованных с CAVI $\geq 10,0$ значительно выше риск CCC и инсульта — ОР: 2,25; 95% ДИ: 1,02–4,95 ($p=0,04$) [23]. В то же время в работе других авторов [14] показано, что CAVI не обладает независимой прогностической ценностью, а именно: первоначально при наблюдении за пациентами среднего возраста с метаболическим синдромом ($n=2106$) в течение 3,8 лет выявлено, что повышение CAVI на одно стандартное отклонение увеличивает риск CCC (ИМ, инсульт, внезапная смерть) на 26% — ОР: 1,26; 95% ДИ: 1,03–1,55 ($p=0,026$). Однако при поправке на традиционные ФР статистическая значимость CAVI не сохранялась. В ряде других исследований [12, 13] при наблюдении от 3 до 5 лет за небольшими группами пациентов пожилого возраста с высоким риском ССЗ (больные хронической болезнью почек, СД, АГ) CAVI не обладал независимой прогностической ценностью в отношении CCC. Сложность однозначного вывода о прогностическом значении CAVI заключается в небольшом количестве исследований, проведенных, в основном, в странах Азии на отдельных группах больных или лиц с высоким риском ССЗ, в отсутствии результатов крупных многоцентровых, а также эпидемиологических исследований в этом направлении [14].

Несмотря на то, что исследование ЭССЕ-РФ было популяционным, в рамках которого обследована случайная выборка взрослого населения в г. Томск, оказалось, что большинство имеет АГ и ДЛП, а ожирение и курение встречаются чаще, чем у каждого третьего. Более того, выявлено 52

человека с наличием ИМ или инсульта в анамнезе, у которых частота ССС за время наблюдения превышала частоту ССС среди других обследованных в 5 раз. В данном исследовании “отрезной точкой”, разделяющей лиц с наличием и отсутствием ССС явилось значение CAVI $>7,8$ — несколько более низкое, чем в опубликованных ранее работах (от 8,3 до 10) [8, 11, 22, 23]; возможно, это объясняется тем, что оно получено на популяционной выборке трудоспособного населения 25-64 лет, из которой для многофакторного анализа на первом этапе были исключены лица с отягощенным по ССЗ анамнезом. Сопоставимым с нашим “отрезным значением” CAVI являются данные публикации российских авторов, в исследовании которых значение CAVI $>8,0$ было ассоциировано с перенесенным ИМ, в связи с чем, этот критерий предлагается считать маркером очень высокого риска [24]. В данном исследовании в однофакторном анализе показано, что превышение CAVI $>7,8$ может быть предиктором как “жестких” КТ (нефатального ИМ, инсульта или смерти от ССЗ) — ОР 5,06; 95% ДИ: 2,32-11,06 ($p<0,001$), так и всех ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт, операция по реваскуляризации миокарда, госпитализация по поводу обострения ИБС или ХСН) — ОР 3,95; 95% ДИ: 2,37-6,58 ($p<0,001$). В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса с включением параметров, формирующих традиционные ФР (возраст, пол, САД, ПАД, ИМТ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) подтверждено независимое прогностическое значение повышенного CAVI $>7,8$ в отношении ССС: ОР 3,13; 95% ДИ: 1,26-7,75 ($p=0,014$) для первичной комбинированной КТ и ОР 2,16; 95% ДИ: 1,18-3,98 ($p=0,013$) для вторичной комбинированной КТ. Кроме того, показано, что определение CAVI в старшей возрастной группе (55-64 года) приобретает решающее значение в прогнозе ССС.

Поскольку показатели АЖ, в т.ч. и CAVI, являются интегральными маркерами воздействия на сосудистую стенку всех неблагоприятных ФР, очевидным становится вопрос практической оценки риска ССС с использованием этого показателя. В настоящей работе продемонстрирована сопоставимая со шкалой SCORE прогностическая ценность показателя CAVI, а также предложена модель,

включающая возраст, пол, курение, САД и CAVI, равноценная по прогностической значимости оценке риска ССС по шкале SCORE и не требующая проведения каких-либо лабораторных исследований. При использовании предлагаемого алгоритма оценки 5-летнего риска ССС возможно определение как категории риска, так и его конкретного уровня для каждого обследуемого.

Ранее некоторыми авторами в РФ предлагалось определение CAVI в группах пациентов высокого риска [25, 26]. Настоящее исследование продемонстрировало целесообразность определения CAVI как в популяционных обследованиях, так и при диспансерных и профилактических осмотрах, в первую очередь, мужчинам, начиная с 35 и женщинам с 45 лет. При этом необходимо учитывать, что при стенозирующих поражениях артерий нижних конечностей с ЛПИ $<0,9$ и при значимых нарушениях ритма сердца (фибрилляция предсердий и частая экстрасистолия) определение CAVI не может быть выполнено или адекватно интерпретировано, кроме того, имеются противопоказания к проведению исследования в виде флеботромбоза и выраженных заболеваний кожи на конечностях.

Результаты настоящего исследования получены в “обучающей выборке” и должны быть подтверждены и уточнены в “контрольных выборках”, тем более что возможны и ожидаемы специфические особенности и закономерности в различных регионах и группах населения РФ.

Заключение

Показатель АЖ, скорректированный на уровень АД в момент измерения, индекс CAVI имеет существенное независимое прогностическое значение в отношении ССС в популяционной выборке взрослого городского населения г. Томска. Для уточнения ССР при профилактических и диспансерных осмотрах может быть рекомендовано проведение ОС с определением показателя CAVI мужчинам, начиная с 35 лет, и женщинам, начиная с 45 лет.

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

Литература/References

1. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
2. Vasyuk YUA, Ivanova SV, SHkol'nik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4-19. (In Russ.). Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
3. Maliha G, Townsend RR. A study of the VaSera arterial stiffness device in US patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017;19(7):661-8. doi:10.1111/jch.12967.
4. Zairova AR, Rogoz AN. Volumetric sphygmography today. Medicinskij alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika. 2018;4(36):8-18. (In Russ.) Заирова А.Р., Рогоза А.Н.

- “Объемная сфигмография сегодня”, Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. 2018;4(36):8-18.
5. Rogoza AN, Zairova AR, Zhernakova YuV, et al. The state of the vascular wall in the adult population of the Russian Federation on the example of residents of Tomsk according to the study ESSE-RF. Systemic Hypertension. 2014;11(4):42-8. (In Russ.) Рогоза А. Н., Заирова А. Р., Жернакова Ю. В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения РФ на примере жителей города Томск по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2014;11(4):42-8.
6. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) J Atheroscler Thromb. 2020 Aug 1;27(8):732-48. doi:10.5551/jat.RV17043.
7. Yingchoncharoen T, Limpijankit T, Jongjirasiri S, et al. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score) Heart Asia. 2012;77e82. doi:10.1136/heartasia-2011-010079.
8. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). Atherosclerosis. 2015;242:461-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003.
9. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. J Atheroscler Thromb. 2016;23:596-605. doi:10.5551/jat.31385.
10. Chung SL, Yang CC, Chen CC, et al. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb. 2015;22:1255-65. doi:10.5551/jat.29926.
11. Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. Ther Apher Dial. 2012;16:232-41. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01058.x.
12. Kusunose K, Sato M, Yamada H, et al. Prognostic implications of non-invasive vascular function tests in high-risk atherosclerosis patients. Circ J. 2016;80:1034-40. doi:10.1253/circj.CJ-15-1356.
13. Laucevicius A, Ryliskyte L, Balsyte J, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. Medicina. 2015;51:152-8. doi:10.1016/j.medic.2015.05.001.
14. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019; 21:16-24. doi:10.1111/jch.13425.
15. 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;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.
16. Arnold BC, Groeneveld RA. Measuring skewness with respect to the mode. Am Stat. 1995;49(1):34-8. doi:10.1080/00031305.1995.10476109.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
20. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
21. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. Statist Med. 2008; 27:157-72. doi:10.1002/sim.2929.
22. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, et al. Clinical impact of the cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular events after acute coronary syndrome. Circ J. 2016;80:1420-6. doi:10.1253/circj.CJ-15-1257.
23. Kubota Y, Maebuchi D, Makoto Takei M, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events. Artery Research. 2011;5(3):91-6. doi:10.1016/j.artres.2011.03.005.
24. Nosov AE, Gorbushina OYu, Vlasova EM, Alekseev VB. Predictive significance of arterial stiffness parameters in identifying patients of very high risk. Kardiologiya. 2020;60(10):27-32. (In Russ.) Носов А. Е., Горбушина О. Ю., Власова Е. М., Алексеев В. Б. Прогностическая значимость параметров артериальной жесткости в выявлении пациентов очень высокого риска. Кардиология. 2020;60(10):27-32. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1239.
25. Ott MV, Sumin AN, Kovalenko AV. Possibilities of using the cardio-ankle vascular index in patients with cerebrovascular diseases. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. Spec Vypuski. 2020;120(8-2):37-44. (In Russ.) Отт М. В., Сумин А. Н., Коваленко А. В. Возможности применения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(8-2):37-44. doi:10.17116/jnevro202012008237.
26. Trifonova SS, Gaisenok OV, Sidorenko BA. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index. Kardiologiya. 2015;55(4):61-6. (In Russ.) Трифонова С. С., Гайсенко О. В., Сидоренко Б. А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Кардиология. 2015;55(4):61-6. doi:10.18565/cardio.2015.4.61-66.

Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ

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

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

Цель. Оценка ассоциаций характеристик регионов проживания с развитием сердечно-сосудистых исходов по результатам проспективного этапа исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

Материал и методы. Использовались данные 3- и 5-летнего проспективного этапа исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 2012–2013 гг. Итоговая выборка составила 16210 человек 25–64 лет на момент первичного скрининга. Для характеристики регионов проживания использовались 5 выделенных региональных индексов (РИ). Рассматривались конечные точки (КТ): смерть от болезней системы кровообращения (БСК), развитие инфаркта миокарда, инсульта, комбинированная КТ — смерть от БСК + инфаркт миокарда + инсульт. Для оценки зависимостей применялись обобщенные оценочные уравнения с учетом вложенной структуры данных (индивиды в регионах). Исследуемые ассоциации корректировались на широкий круг возможных модификаторов эффекта.

Результаты. Наблюдаются множественные прямые ассоциации РИ с вероятностью развития всех КТ. Исключение составила обратная ассоциация РИ «Промышленный» со смертью от БСК. Наиболее устойчивые ассоциации демонстрирует РИ «Смешанный», РИ «Промышленный» и РИ «Социально-географический», с высокой значимостью данных РИ в развитии КТ, по сравнению с хорошо известными индивидуальными факторами сердечно-сосудистого риска. Отдельные ассоциации отмечаются по РИ «Экономический» и РИ «Демографический».

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном вкладе ряда региональных условий проживания населения на индивидуальный риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов.

Ключевые слова: окружающая среда, география здоровья, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы статьи выражают глубокую благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим большой вклад в получение данных: **Москва:** Бойцов С. А., Жернакова Ю. В., Константинов В. В., Мамедов М. Н., Оганов Р. Г., Суворова Е. И., Худяков М. Б., Ощепкова Е. В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Конради А. О.; **Владивосток:** Кулакова Н. В., Невзорова В. А., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В.; **Владикавказ:** Толпаров Г. В.; **Вологда:** Ильин В. А., Шабунцова А. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В.; **Волгоград:** Недогада С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А.; **Воронеж:** Фурменко Г. И., Черных Т. М., Овсянникова В. В., Бондарцов Л. В.; **Иваново:** Белова О. А., Романчук С. В., Назарова О. А., Шутемова О. А.; **Кемерово:** Барбараш О. Л., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Мулерова Т. А., Скрипченко А. Е., Черкасс Н. В., Табакаев М. В., Данильченко Я. В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Косинова А. А., Филоненко И. В., Байкова О. А.; **Оренбург:** Либис Р. А., Лопина Е. А., Басырова И. Р.; **Самара:** Дупляков Д. В., Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; **Томск:** Трубочева И. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.

Поступила 25/06-2021

Рецензия получена 02/07-2021

Принята к публикации 03/07-2021



Для цитирования: Максимов С. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Драпкина О. М. Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2965. doi:10.15829/1728-8800-2021-2965

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m1979sa@yandex.ru

Тел.: +7 (85) 333-02-61

[Максимов С. А. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Effect of regional living conditions on middle-term cardiovascular outcomes: data from prospective stage of the ESSE-RF study

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

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

Aim. To assess regional living conditions with cardiovascular outcomes based on prospective stage of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study.

Material and methods. We used data from a 3- and 5-year prospective stage of the ESSE-RF study (2012-2013). For initial screening, 16210 people aged 25-64 were included. To characterize the regions of residence, 5 regional indices (RIs) were used. The following endpoints were considered: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, composite endpoint (cardiovascular death + myocardial infarction + stroke). To assess the correlations, generalized estimating equations with nested data structure (individuals in the regions) were used. The studied associations were adjusted for a wide range of potential effect modifiers.

Results. There are multiple direct associations of RIs with the likelihood of all endpoints. The exception was the reverse association of Industrial RI with cardiovascular death. The most stable associations regarded Mixed RI, Industrial RI and Socio-geographical RI, with a high RI significance in endpoint development, compared with well-known individual cardiovascular risk factors. Separate associations were noted for Economic RI and Demographic RI.

Conclusion. The results indicate a significant contribution of a number of regional living conditions to individual risk of fatal and non-fatal cardiovascular outcomes.

Keywords: environment, health geography, cardiovascular diseases, myocardial infarction, stroke.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express deep gratitude to following participants of the ESSE-RF study: **Moscow:** Boytsov S. A., Zhernakova Yu. V., Konstantinov V. V., Mamedov M. N., Oganov R. G., Suvorova E. I., Khudyakov M. B., Oshchepkova E. V.; **St. Petersburg:** Baranova E. I., Konradi A. O.; **Vladivostok:** Kulakova N. V., Nevzova V. A., Shestakova N. V., Mokshina M. V., Rodionova L. V.; **Vladi-**

kavkaz: Tolparov G. V.; **Vologda:** Ilyin V. A., Shabunova A. A., Kalashnikov K. N., Kalachikova O. N., Popov A. V.; **Volgograd:** Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Ledyeva A. A.; **Voronezh:** Furmenko G. I., Chernykh T. M., Ovsyannikova V. V., Bondartsov L. V.; **Ivanovo:** Belova O. A., Romanchuk S. V., Nazarova O. A., Shutemova O. A.; **Kemerovo:** Barbarash O. L., Artamonova G. V., Indukaeva E. V., Mulerova T. A., Skripchenko A. E., Cherkass N. V., Tabakaev M. V., Danilchenko Ya. V.; **Krasnoyarsk:** Grinstein Yu. I., Petrova M. M., Danilova L. K., Evsyukov A. A., Shabalin V. V., Ruf R. R., Kosinova A. A., Filonenko I. V., Baikova O. A.; **Orenburg:** Libis R. A., Lopina E. A., Basyrova I. R.; **Samara:** Duplyakov D. V., Gudkova S. A., Cherepanova N. A.; **Tomsk:** Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Karpov R. S., Serebryakova V. N.; **Tyumen:** Efanov A. Yu., Medvedeva I. V., Storozhok M. A., Shalaev S. V.

Maksimov S. A. * ORCID: 0000-0003-0545-2586, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: m1979sa@yandex.ru

Received: 25/06-2021

Revision Received: 02/07-2021

Accepted: 03/07-2021

For citation: Maksimov S. A., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Muromtseva G. A., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Karamnova N. S., Drapkina O. M. Effect of regional living conditions on middle-term cardiovascular outcomes: data from prospective stage of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2965. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2965

БСК — болезни системы кровообращения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, МП — модель питания, ОШ — отношение шансов, РИ — региональный индекс, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭССЕ-РФ-1 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) представляют собой многофакторную патологию, причины развития, прогрессирования и неблагоприятных исходов которой широко изучались и продолжают изучаться. Продолжается активный поиск новых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) различной этиологии, от биологических до экологических и политических. Одним из важнейших факторов формирования состояния здоровья человека признается физическая и социальная среда его обитания или “общественное производство болезней”, в широком смысле этого понятия [1, 2]. Несколько фундаментальных работ и систематических обзоров признанных международных эпидемио-

логов подтверждают актуальность изучения вклада среды обитания человека в развитие, прогрессирование и исходы БСК [3, 4]. Теоретическая концепция влияния среды обитания базируется на том, что фундаментальные факторы жизнедеятельности (социальное и экономическое неравенство) влияют на промежуточные факторы, которые, в свою очередь, влияют на психоэмоциональные, поведенческие факторы, являющиеся прямыми (курение), либо опосредованными (физическая активность или питание) факторами ССР [5]. К промежуточным факторам относят как раз большинство популяционных характеристик проживания человека, например, общественные инвестиции и муниципальная поддержка, потенциал и компетентность

органов правопорядка, физическая среда, в т.ч. искусственная городская, и т.д.

Чаще всего среда обитания рассматривается как опосредованный фактор риска, обуславливающий вероятность влияния других, прямых и непрямых, так называемых общепризнанных, факторов ССР [6]. Однако ряд эпидемиологических исследований свидетельствуют о влиянии характеристик проживания на БСК и их исходы даже при корректировке на другие, общепризнанные факторы ССР. Так, показано влияние депривации (социального неравенства) районов проживания на индивидуальный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [7-10] и инсульта [7, 11]. Различия в социальных и экономических характеристиках крупных регионов влияли на индивидуальный риск острого инфаркта миокарда (ИМ) [12].

Все эти эпидемиологические исследования рассматривали популяционные выборки как многоуровневые, с применением соответствующих эпидемиологических и статистических подходов к планированию и анализу данных [13]. В подобных многоуровневых исследованиях предикторы представляют собой территориальные характеристики проживания, а отклик — индивидуальные показатели. Это позволяет избежать распространенной ошибки, когда результаты индивидуальной оценки переносят на групповой уровень или, наоборот, когда групповые ассоциации переносят на индивидуальный уровень [14]. За рубежом данное эпидемиологическое направление активно развивается, в то время как в России таких исследований практически нет, что связано, в т.ч. с необходимостью проведения крупных многоцентровых эпидемиологических исследований, позволяющих получить индивидуальные данные по многим регионам. Одним из таких редких для России проектов стало многоцентровое исследование ЭССЕ-РФ-1 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в 13 российских регионах [15]. Анализ результатов этого исследования ранее продемонстрировал различия распространенности факторов ССР в ре-

гионах-участниках исследования [16, 17]. Однако в этих исследованиях не учитывались региональные характеристики проживания населения, что не позволило оценить, какие именно особенности жизнедеятельности являются предикторами региональных различий ССР. Целью настоящего исследования явилась оценка ассоциаций характеристик регионов проживания с развитием сердечно-сосудистых исходов по результатам проспективного этапа исследования ЭССЕ-РФ-1.

Материал и методы

Характеристика выборки. Для анализа использовались данные проспективного этапа эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-1, проводившегося в 2012-2013гг. Общее количество обследованных на этапе первого обследования составило 21923 человека 25-64 лет. Более подробная информация о формировании выборки и протоколе исследования ЭССЕ-РФ-1 представлена ранее [15]. Кратко: исследование проводилось в 13 регионах РФ. При формировании выборки применялся метод Киша, предусматривающий систематический многоступенчатый случайный отбор по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Исследование одобрено Этическими комитетами трех федеральных центров: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; Российский кардиологический научно-производственный комплекс; Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Отклик на обследование составил ~80% с некоторыми вариациями по регионам исследования.

В двух регионах (Волгоградская область и республика Северная Осетия — Алания) проспективный этап ЭССЕ-РФ-1 не проводился. Кроме того, из конечной выборки исключили г. Санкт-Петербург, как существенно отличающийся по своим региональным характеристикам от других регионов-участников исследования. Город Санкт-Петербург классифицируется в РФ как отдельная административно-территориальная единица, в то время как другие регионы представляют собой значительные территории, включающие как города, так и сельскую местность.

Из выборки оставшихся 10 регионов были удалены участники исследования, у которых отсутствуют данные проспективного наблюдения ($n=311$), либо участники исследования с отсутствием конечных точек в совокупности со сроком проспективного наблюдения <1095 дней, т.е. <3 лет ($n=197$). Итоговая база данных составила 16210 человек. По ряду ковариат пропущены данные: семейное положение — 100 человек (0,6% выборки), уровень образования — 12 (0,07%), доход — 216 (1,3%), гипертония — 418 (2,6%), ожирение — 153 (0,9%), сахарный диабет — 356 (2,2%), модели питания — по 1381 (по 8,5%), потребление алкоголя — 1231 (7,6%), статус курения — 8 (0,05%). Для этих показателей проведено восстановление пропущенных данных с помощью алгоритма

Таблица 1

Общая характеристика выборки

Характеристика	Количество (%)
Пол, муж.	6452 (39,8)
Возраст, $M \pm SD$	$46,4 \pm 11,7$
Место проживания, город	13081 (80,7)
Семья, полная	10568 (65,2)
Образование, высшее	6889 (42,5)
Доход	Низкий 2269 (14,0)
	Средний 10925 (67,4)
	Высокий 3016 (18,6)
Всего	16210 (100,0)

“к-ближайшего соседа”. Импутацию данных проводили по входным параметрам: регион, место проживания (город/село), пол, возраст. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Индивидуальные переменные исходов (отклик). Анализировались следующие конечные точки (КТ): смерть от заболевания класса БСК, развитие ИМ, развитие инсульта, комбинированная КТ (смерть от заболевания класса БСК + развитие ИМ + развитие инсульта). Поскольку в исследовании использовались не времена дожития (см. раздел “Методы статистического анализа”), а бинарный показатель наличия/отсутствия КТ, анализ по каждой из КТ проводился за 3-летний (1095 дней) и 5-летний (1825 дней) периоды. При этом для каждой КТ за каждый временной период сформированы свои конкретные выборки.

Например, для 3-летнего анализа смертей от БСК, в выборку вошли 16147 участников исследования, не умершие в период 1095 дней проспективного наблюдения + 63 человека, умершие за данный период. Другой пример, для 5-летнего анализа смертей от БСК, из выборки удалены участники исследования, проспективное наблюдение за которыми составило <1825 дней и которые не умерли (n=2054). Итоговую выборку составили 14060 участников исследования, не умершие в период 1825 дней проспективного наблюдения + 96 человека, умершие за данный период.

Объемы выборок для каждой КТ, а также количество исходов, представлены в таблице 2.

Индивидуальные переменные ковариат. Исходя из литературных данных и предыдущего анализа выборки ЭССЕ-РФ, исследуемые ассоциации корректировались на широкий круг возможных модификаторов эффекта, включая биологические признаки, социальные индивидуальные характеристики, показатели образа жизни и состояния здоровья: пол, возраст, место проживания (город или село), семейное положение (семья есть или нет), уровень образования (высшее или не высшее), ИМ, инсульт в анамнезе, статус курения (не курил, бросил, курит).

Уровень дохода оценивался косвенно по трем вопросам, характеризующим долю дохода, тратящуюся на еду, мнение респондентов о финансовых возможностях семьи и об обеспеченности по сравнению с другими семьями. В каждом вопросе было 5 вариантов ответа, которые ранжированы в баллы от 1 (наиболее “бедный” ответ) до 5 (наиболее “богатый” ответ). По сумме баллов рассчитаны терцили, в соответствии со значениями которых уровень дохода группирован на 3 категории: “Низкий” — от 3,0 до 7,2 баллов, “Средний” — от 8,0 до 10,3 баллов, “Высокий” — от 11,0 до 15,0 баллов.

Под гипертонией подразумевалось систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст., и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст., и/или прием участником исследования антигипертензивных препаратов в течение последних 2 нед.

Наличие ожирения определялось по индексу массы тела — значения $\geq 30,0$ кг/м² классифицировались как ожирение.

Сахарный диабет классифицировался при наличии хотя бы одного из трех критериев: сахарный диабет 1 или 2 типа в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л), прием лекарственных препаратов для снижения глюкозы.

Таблица 2

Объемы выборок и количество исходов по конечным точкам

Конечная точка		Выборки, n	Исходы, n (%)
Смерть от БСК	3 лет	16210	63 (0,4)
	5 лет	14156	96 (0,7)
ИМ	3 лет	16152	114 (0,7)
	5 лет	14076	175 (1,2)
Инсульт	3 лет	16149	95 (0,6)
	5 лет	14078	142 (1,0)
Комбинированная КТ	3 лет	16212	259 (1,6)
	5 лет	14178	391 (2,8)

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка.

Потребление алкоголя рассчитывалось в среднесуточных значениях в граммах этанола по анкетным данным частоты, объема и типа потребляемых алкогольных напитков [18]. Выделялась группа лиц, не употребляющих алкоголь. Среди употребляющих алкоголь рассчитывались значения 25-ого и 75-ого перцентилей, в соответствии с которыми проведена группировка на употребляющих алкоголь мало (<0,62 г этанола в день), средне (0,62–5,75 г), много (>5,75 г).

Оценка питания проводилась по эмпирическим моделям, позволяющим интегрально анализировать рацион питания респондентов по фактической частоте потребления групп продуктов питания. Подробное описание выделения и анализ российских моделей питания (МП) представлено ранее [19, 20]. Всего выделялись 4 МП: “Разумная” (молочные продукты, сладости и кондитерские изделия, фрукты и овощи, крупы и макароны), “Солевая” (колбасы, сосиски, субпродукты, соленья и маринованные продукты), “Мясная” (красное мясо, рыба и морепродукты, мясо птицы), “Смешанная” (бобовые, соленья и маринованные продукты, рыба и морепродукты). По количественному значению индивидуальной приверженности к каждой из четырех МП выборка группировалась на 4 квартиля, при этом, более высокий квартиль характеризует увеличение приверженности к МП.

Характеристики региональных индексов (РИ). Методика получения и подробное описание РИ представлены ранее [21]. Кратко: для расчета РИ с официального сайта Федеральной службы государственной статистики России взяты 64 показателя, характеризующие исследуемые регионы РФ с разных аспектов. С помощью метода главных компонент выделено 5 интегральных РИ. Увеличение РИ “Социально-географический” характеризуется увеличением продаж алкоголя в северных, более холодных регионах России, сопровождающееся ростом преступности и ухудшением некоторых социальных условий проживания (качество жилья, условия обучения детей). Высокие значения РИ “Демографический” означают проживание в демографически депрессивных регионах с отрицательным коэффициентом естественного прироста, а также наличие высокой доли лиц старшего возраста в общей структуре населения. РИ “Промышленный” свидетельствует о проживании в регионах с высоким уровнем разработок добычи полезных ископаемых, производства электроэнергии, неблагоприятными услови-

Таблица 3

Переменные, включенные в итоговые модели в качестве модификаторов эффекта

Переменные	Смерть от БСК		ИМ		Инсульт		Комбинированная КТ	
	3 лет	5 лет	3 лет	5 лет	3 лет	5 лет	3 лет	5 лет
Пол	Да	Да	Да	Да	-	-	Да	Да
Возраст	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Место проживания	-	-	-	Да	-	-	-	-
Семья	-	-	-	-	-	Да	-	-
Образование	-	-	Да	-	-	-	-	Да
Доход	Да	Да	Да	-	Да	-	Да	-
Гипертония	-	-	-	-	Да	Да	Да	Да
Ожирение	-	Да	-	-	Да	Да	-	Да
Сахарный диабет	-	Да	-	-	-	Да	-	-
“Разумная” МП	-	-	-	Да	-	-	-	Да
“Солевая” МП	-	-	Да	Да	Да	Да	Да	Да
“Мясная” МП	-	-	Да	-	-	-	Да	-
“Смешанная” МП	-	Да	Да	Да	-	-	-	Да
ИМ в анамнезе	Да	Да	Да	Да	-	-	Да	Да
Инсульт в анамнезе	Да	-	-	Да	Да	Да	Да	Да
Алкоголь	-	-	-	-	-	-	-	-
Курение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Примечание: БСК — болезни системы кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, МП — модель питания.

ями труда для значительной части работников, высокими уровнями промышленных выбросов в атмосферный воздух от стационарных источников. РИ “Смешанный” отражает географическое местоположение региона (восточная долгота), наряду с развитостью рыболовных и рыболовных хозяйств, высокими объемами платных услуг в регионе, большим количеством личных автомобилей, а также увеличением доли женщин в общей структуре населения. Наконец, увеличение РИ “Экономический” отражает рост объемов розничной торговли, среднедушевых доходов населения и потребления домохозяйств в регионе, наряду с увеличением объемов обрабатывающих производств (фабрики, заводы) и увеличением неравенства в распределении доходов (индекс Джини).

Методы статистического анализа. При описании выборки количественные показатели представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), качественные показатели — в виде частот. Исследование проспективное, с наличием времени развития/неразвития КТ (времен дожития), для которого наиболее оптимальным методом статистического анализа ассоциаций является модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Однако цель исследования предполагает рассмотрение полученных данных как двухуровневой выборки с индивидуальными и региональными характеристиками, что требует применения соответствующих методов статистического анализа. В связи с этим, использовались обобщенные оценочные уравнения — GEE (generalized estimating equation), с устойчивыми стандартными ошибками для определения ассоциаций между РИ и индивидуальным наличием/отсутствием КТ, с учетом вложенной структуры данных (индивиды в регионах). Иными словами, в качестве исходов рассматривались не времена дожития, а бинарный показатель: 0 — отсутствие, 1 — наличие КТ. На первом этапе строилась “нулевая” модель, включавшая в себя все возможные модификаторы эф-

фекта. По результатам “нулевой” модели формировалась итоговая регрессионная модель, в которую отбирались статистически значимые модификаторы эффекта и добавлялись все пять РИ. Ассоциации представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). В таблице 3 представлены индивидуальные переменные, включенные в итоговые модели в качестве модификаторов эффекта по результатам “нулевых” моделей. Статистика Хи-квадрата Вальда использовалась для оценки условного вклада РИ в развитие КТ. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. Описательная статистика и GEE выполнены в SPSS версия 22 (IBM Corp. США).

Результаты

Ассоциации КТ с РИ, с учетом модификаторов эффекта, представлены в таблице 4. Смерть от БСК в течение 3 лет ассоциируется только с РИ “Смешанный” (ОШ 1,12 при 95% ДИ: 1,05-1,20). В 5-летнем периоде к прямой ассоциации с РИ “Смешанный” (ОШ 1,12 при 95% ДИ: 1,02-1,22) добавляется обратная ассоциация с РИ “Промышленный” (ОШ 0,74 при 95% ДИ: 0,59-0,95).

По ИМ наблюдаются статистически значимые прямые ассоциации в 3-летней моделях РИ “Социально-географический” (ОШ 1,82 при 95% ДИ: 1,36-2,42), РИ “Промышленный” (ОШ 1,82 при 95% ДИ: 1,56-0,95), РИ “Смешанный” (ОШ 2,03 при 95% ДИ: 1,89-2,18). В 5-летних моделях сила ассоциаций несколько снижается, однако остается статистически значимой: соответственно, ОШ=1,53 при 95% ДИ: 1,26-1,87, ОШ=1,52 при 95% ДИ: 1,26-1,84, ОШ=1,77 при 95% ДИ: 1,56-2,00.

Таблица 4

Ассоциации КТ с РИ

Модель		Региональный индекс				
		“Социально-географический”	“Демографический”	“Промышленный”	“Смешанный”	“Экономический”
Смерть от БСК	3 лет	1,04 (0,83; 1,31)	0,95 (0,75; 1,21)	0,90 (0,75; 1,09)	1,12 (1,05; 1,20)	0,71 (0,43; 1,17)
	5 лет	0,92 (0,70; 1,21)	1,21 (0,85; 1,73)	0,74 (0,59; 0,95)	1,12 (1,02; 1,22)	1,02 (0,79; 1,31)
ИМ	3 лет	1,82 (1,36; 2,42)	1,20 (0,87; 1,64)	1,82 (1,56; 2,12)	2,03 (1,89; 2,18)	1,09 (0,70; 1,70)
	5 лет	1,53 (1,26; 1,87)	1,44 (0,98; 2,13)	1,52 (1,26; 1,84)	1,77 (1,56; 2,00)	1,37 (1,16; 1,62)
Инсульт	3 лет	1,26 (1,09; 1,46)	1,20 (1,01; 1,42)	1,35 (1,19; 1,54)	1,48 (1,43; 1,54)	1,00 (0,86; 1,16)
	5 лет	1,01 (0,83; 1,25)	1,40 (0,93; 2,09)	1,16 (0,94; 1,45)	1,32 (1,19; 1,46)	1,16 (0,90; 1,50)
Комбинированная КТ	3 лет	1,34 (1,18; 1,53)	1,17 (1,01; 1,35)	1,39 (1,28; 1,52)	1,58 (1,52; 1,63)	0,95 (0,74; 1,21)
	5 лет	1,13 (0,96; 1,35)	1,46 (0,99; 2,15)	1,20 (0,98; 1,45)	1,46 (1,33; 1,61)	1,18 (0,97; 1,42)

Примечание: значения представлены в виде ОШ (95% ДИ). БСК — болезни системы кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка.

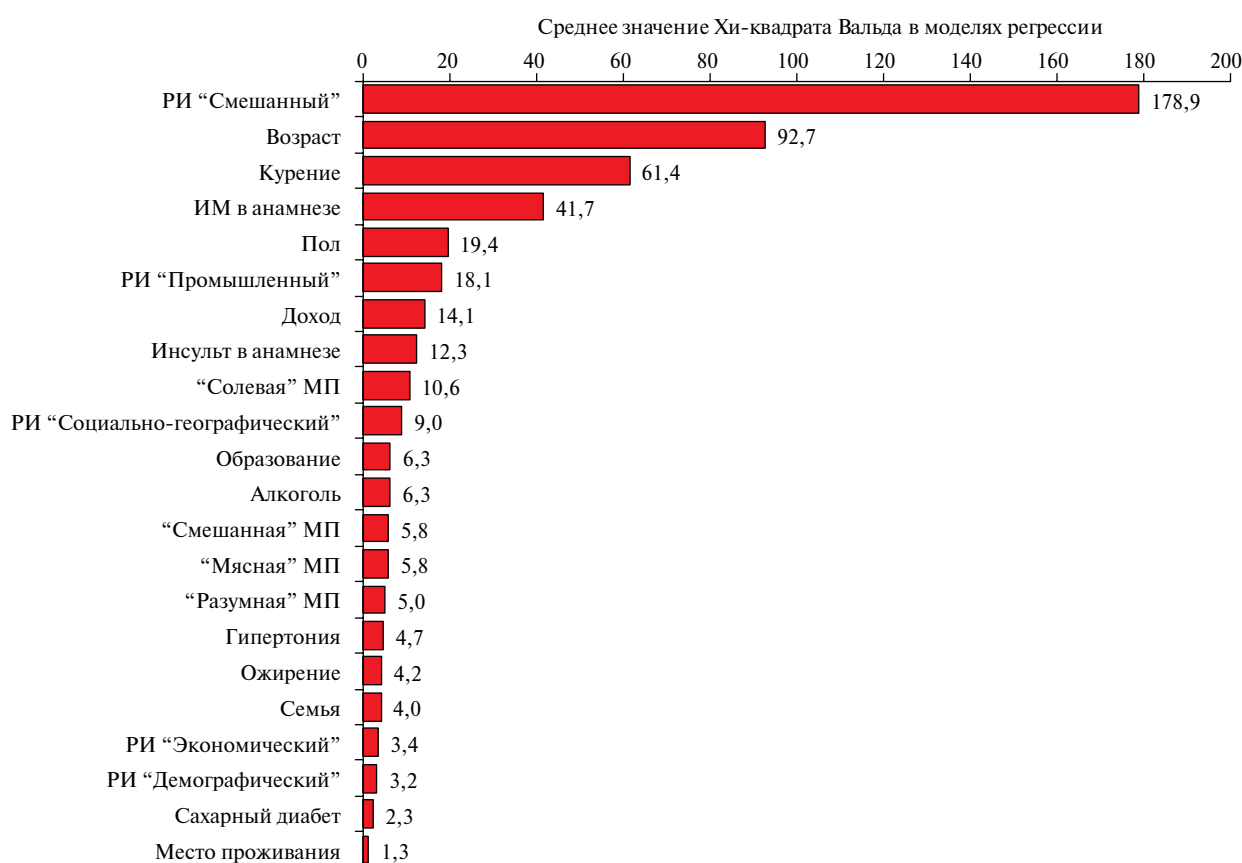


Рис. 1 Значимость РИ и индивидуальных предикторов для КТ в регрессионных моделях.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, МП — модель питания, РИ — региональный индекс.

Кроме того, вероятность ИМ в течение 5-летнего периода прямо ассоциируется с РИ “Экономический”, ОШ составляет 1,37 при 95% ДИ: 1,16-1,62.

Вероятность развития инсульта в течение 3-летнего периода прямо ассоциируется с РИ “Социально-географический” (ОШ 1,26 при 95% ДИ: 1,09-1,46), РИ “Демографический” (ОШ 1,20 при 95% ДИ: 1,01-1,42), РИ “Промышленный” (ОШ 1,35 при 95% ДИ: 1,19-1,54), РИ “Смешанный” (ОШ 1,48 при 95% ДИ: 1,43-1,54). К 5-ти годам про-

спективного наблюдения статистически значимой остается ассоциация инсульта только с РИ “Смешанный” (ОШ 1,32 при 95% ДИ: 1,19-1,46).

Схожие с моделями по инсульту результаты получены по комбинированной КТ. В течение 3-летнего периода комбинированная КТ прямо ассоциируется с РИ “Социально-географический” (ОШ 1,34 при 95% ДИ: 1,18-1,53), РИ “Демографический” (ОШ 1,17 при 95% ДИ: 1,01-1,35), РИ “Промышленный” (ОШ 1,39 при 95% ДИ: 1,28-1,52), РИ

“Смешанный” (ОШ 1,58 при 95% ДИ: 1,52-1,63). К 5-ти годам проспективного наблюдения статистически значимой остается ассоциация только с РИ “Смешанный” (ОШ 1,46 при 95% ДИ: 1,33-1,61).

Анализ статистики Вальда свидетельствует о высокой значимости РИ в развитии КТ по сравнению с индивидуальными предикторами (рисунок 1). Так, РИ “Смешанный” характеризуется наивысшим среди всех предикторов средним значением Хи-квадрата Вальда (178,9) по всем КТ. По РИ “Промышленный” средний Хи-квадрат Вальда составил 18,1, что по значимости примерно на уровне таких значимых предикторов для сердечно-сосудистых исходов, как “пол” (19,4) или “доход” (14,1). Еще ниже по уровню значимости РИ “Социально-географический” (9,0), примерно на уровне таких факторов, как приверженность к “Солевой” МП (10,6) или “уровень образования” (6,3). Средняя значимость РИ “Экономический” и РИ “Демографический” низкая и составляет соответственно 3,4 и 3,2. Необходимо отметить, что в 3-летнем наблюдении среднее значение Хи-квадрата Вальда по РИ существенно выше, чем в 5-летнем. Так, средние значения Хи-квадрата Вальда РИ “Социально-географический” составляют 11,5 в 3-летней модели и 5,2 в 5-летней модели, РИ “Промышленный” — 34,7 и 7,4, РИ “Смешанный” — 372,8 и 41,5. По РИ “Демографический” и РИ “Экономический” существенных различий по времени наблюдения нет.

Обсуждение

Полученные результаты характеризуют устойчивые ассоциации особенностей проживания населения с ССР. Необходимо отметить, что во всех обнаруженных в доступной литературе исследованиях по данной тематике анализируется влияние только социальных и экономических территориальных характеристик, к которым ближе всего РИ “Социально-географический” и РИ “Экономический”. В настоящем исследовании ухудшение социальных условий проживания, рост преступности и продаж алкоголя, характерные для более северных регионов России, ассоциируются с увеличением вероятности развития нефатальных сердечно-сосудистых событий — ИМ (3-летнее и 5-летнее наблюдения), инсульт (3-летнее наблюдение). В то же время, вероятность смерти от БСК не связана с РИ “Социально-географический”. Общий ССР по комбинированной КТ прямо ассоциируется с РИ “Социально-географический”. По РИ “Экономический” наблюдается лишь одна статистически значимая связь — увеличение вероятности развития ИМ в 5-летний период.

Выявленные ассоциации согласуются с результатами других аналогичных исследований. Так, исследования территориальных характеристик на

уровне американских штатов показали увеличение риска ИМ и рискованного поведения при ИБС при росте неравенства распределения доходов по индексу Джини [12]. Аналогичные результаты по ИБС показало американское исследование работников компании Alcoa [22]. В ряде исследований продемонстрировано влияние социально-экономической депривации на уровне районов проживания на вероятность развития ИБС и инсульта [7-11]. Неблагоприятное влияние социально-экономических условий проживания связывают, в основном, с негативными тенденциями в отношении к своему здоровью среди населения. Так, в шведском исследовании ухудшение социально-экономических характеристик района проживания обуславливало низкий уровень приема статинов у пациентов с ИМ [23]. Снижение среднего дохода домохозяйств на уровне округа ассоциировалось со снижением контроля артериального давления и ухудшением прогноза сердечно-сосудистых событий в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [24]. Сингапурское исследование показало ухудшение осведомленности, лечения и контроля гипертонии при одинаковой распространенности заболевания среди населения социально более неблагоприятных районов [25]. Следует отметить, что результаты настоящего исследования свидетельствуют о преобладающем влиянии на ССР именно социальных особенностей проживания россиян, а не экономических.

Ассоциации по РИ “Промышленный” схожи с таковыми по РИ “Социально-географический”. Так, проживание в промышленно развитых регионах ассоциируется с увеличением вероятности развития нефатальных сердечно-сосудистых событий — ИМ (3-летнее и 5-летнее наблюдения), инсульт (3-летнее наблюдение) и общего ССР по комбинированной КТ. Такое устойчивое негативное влияние промышленной развитости региона, возможно, связано с усилением экспонирования населения экологическими факторами риска [26-28]. Кроме того, возможно, что увеличение удельного веса рабочих специальностей в профессиональной структуре региона может иметь значение в формировании неблагоприятной среды в плане повышения распространенности традиционных факторов ССР, в первую очередь, поведенческих [21, 29, 30]. В то же время, рост промышленной развитости региона сопровождается снижением вероятности смерти от БСК. Такое позитивное влияние промышленной развитости региона на фатальные сердечно-сосудистые исходы может быть связано с повышенным вниманием крупных государственных и частных промышленных корпораций к здоровью работников, что в целом может распространяться и на все население. В любом случае, выявленное

разностороннее влияние промышленной развитости региона на фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы требует дополнительного анализа.

Наиболее сильные ассоциации с ССР выявлены с РИ “Смешанный”, который, к сожалению, наиболее сложен в интерпретации. По всем исследуемым фатальным и нефатальным исходам наблюдается прямая связь с РИ “Смешанный”. Для полноценного понимания полученных в исследовании зависимостей по данному РИ, необходимо проведение дополнительного анализа.

Проживание в демографически депрессивных регионах ассоциируется с увеличением вероятности развития инсульта и общего ССР в течение 3-летнего периода наблюдения. Влияние РИ “Демографический”, наряду с РИ “Экономический”, наименее выраженное среди всех территориальных характеристик. Возможно, что выявленное слабое влияние РИ “Демографический” косвенно опосредовано другими территориальными характеристиками. Ведь, как правило, демографическая депрессивность региона складывается из совокупности других причин: упадок промышленного производства, экономических и социальных условий. Иными словами, демографическая депрессивность региона, по сути, представляет собой производную от других территориальных особенностей проживания. По полученным результатам можно предположить, что влияние первичных причин проявляется отчетливее, чем влияние суммарного последствия.

Важно отметить, что наиболее сильные ассоциации условий проживания с сердечно-сосудистыми исходами наблюдаются в более короткий проспективный период наблюдения. В целом, проспективные исследования, как правило, свидетельствуют об обратной зависимости, т.е., чем дольше период наблюдения, тем отчетливее проявляются связи между предикторами и исходами здоровья. В данном случае, снижение силы связи, возможно, свидетельствует об ослаблении со временем эффекта влияния условий проживания, в первую очередь из-за изменения самих региональных условий. Регион проживания остается тем же, однако динамичное изменение условий жизни в нем может изменить и вероятностные тенденции в индивидуальном состоянии здоровья, в результате чего с увеличением периода наблюдения появляется много “статистического шума”.

Следует остановиться на достоинствах и недостатках проведенного исследования. Настоящий проспективный анализ влияния региональных характеристик проживания на сердечно-сосудистые исходы является первым в России и одним из немногих аналогичных исследований, проведенных в мире. С точки зрения российской науки, представленные данные являются первой попыткой

понять, почему российские регионы столь сильно различаются по уровню ССР. Несомненным достоинством исследования является качество его проведения, включавшее в себя корректные постановку задач и сбор эпидемиологических данных (включая проспективный этап), значительный объем общей выборки и количества региональных выборок, применение адекватных методов статистического анализа, включая многомерные и многоуровневые методы. Из недостатков исследования следует отметить трудности интерпретации ряда полученных результатов. В первую очередь, это касается РИ “Смешанный”, который показал наиболее устойчивые, но пока что не поддающиеся интерпретации ассоциации. Надеемся, что дальнейшие исследования позволят устранить это непонимание.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном влиянии некоторых региональных условий проживания населения на индивидуальный риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов. Ряд зависимостей требует более глубокого осмысления и дополнительных исследований. Однако, несомненно, что уже полученные научные результаты дают новую фундаментальную информацию по закономерностям формирования ССР. Подобные многоуровневые исследования, включающие в себя как популяционную, так и индивидуальную составляющую, позволят понять концептуальные основы вклада и механизмов влияния среды обитания на состояние здоровья населения.

Благодарности. Авторы статьи выражают глубокую благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим большой вклад в получение данных: **Москва:** Бойцов С.А., Жернакова Ю.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И., Конради А.О.; **Владивосток:** Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Владикавказ:** Толпаров Г.В.; **Вологда:** Ильин В.А., Шабунцова А.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В.; **Волгоград:** Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А.; **Воронеж:** Фурменко Г.И., Черных Т.М., Овсянникова В.В., Бондарцов Л.В.; **Иваново:** Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутимова О.А.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Косинова А.А., Филоненко И.В., Байкова О.А.; **Оренбург:** Либис Р.А., Лопина Е.А., Басырова И.Р.; **Самара:** Дупляков Д.В.,

Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; **Томск:** Трубачева И. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.

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

Литература/References

- Naik Y, Baker P, Ismail SA, et al. Going upstream — an umbrella review of the macroeconomic determinants of health and health inequalities. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1678. doi:10.1186/s12889-019-7895-6.
- Artamonova GV, Maksimov SA. Cardiovascular diseases in modern society. Kemerovo: ООО "Фирма POLIGRAF", 2017. p. 212. (In Russ.) Артамонова Г. В., Максимов С. А. Болезни системы кровообращения в современном обществе. Кемерово: ООО "Фирма ПОЛИГРАФ", 2017. 212 с. ISBN: 978-5-906729-21-7.
- Chow CK, Lock K, Teo K, et al. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1580-94. doi:10.1093/ije/dyn258.
- Daniel M, Moore S, Kestens Y. Framing the biosocial pathways underlying associations between place and cardiometabolic disease. *Health Place*. 2008;14(2):117-32. doi:10.1016/j.healthplace.2007.05.003.
- Schulz AJ, Kannan S, Dvornich JT, et al. Social and physical environments and disparities in risk for cardiovascular disease: the healthy environments partnership conceptual model. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1817-25. doi:10.1289/ehp.7913.
- Toms R, Bonney A, Mayne DJ, et al. Geographic and area-level socioeconomic variation in cardiometabolic risk factor distribution: a systematic review of the literature. *Int J Health Geogr*. 2019;18(1):1. doi:10.1186/s12942-018-0165-5.
- Forsberg PO, Ohlsson H, Sundquist K. Causal nature of neighborhood deprivation on individual risk of coronary heart disease or ischemic stroke: a prospective national Swedish co-relative control study in men and women. *Health Place*. 2018;50:1-5. doi:10.1016/j.healthplace.2017.12.006.
- Diez Roux AV, Merkin SS, Arnett D, et al. Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):99-106. doi:10.1056/NEJM200107123450205.
- Winkleby M, Sundquist K, Cubbin C. Inequities in CHD incidence and case fatality by neighborhood deprivation. *Am J Prev Med*. 2007;32(2):97-106. doi:10.1016/j.amepre.2006.10.002.
- Carlsson AC, Li X, Holzmann MJ, et al. Neighborhood socioeconomic status and coronary heart disease in individuals between 40 and 50 years. *Heart*. 2016;102(10):775-82. doi:10.1136/heartjnl-2015-308784.
- Carlsson AC, Li X, Holzmann MJ, et al. Neighborhood socioeconomic status at the age of 40 years and ischemic stroke before the age of 50 years: A nationwide cohort study from Sweden. *Int J Stroke*. 2017;12(8):815-26. doi:10.1177/1747493017702663.
- Pabayo R, Kawachi I, Gilman SE. US State-level income inequality and risks of heart attack and coronary risk behaviors: longitudinal findings. *Int J Public Health*. 2015;60(5):573-88. doi:10.1007/s00038-015-0678-7.
- Diez Roux AV. Complex systems thinking and current impasses in health disparities research. *Am J Public Health*. 2011;101(9):1627-34. doi:10.2105/AJPH.2011.300149.
- Subramanian SV, Jones K, Kaddour A, et al. Revisiting Robinson: the perils of individualistic and ecologic fallacy. *Int J Epidemiol*. 2009;38(2):342-60. doi:10.1093/ije/dyn359.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. 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. *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.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Balanova IA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42-52.
- Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YA, et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):45-53. (In Russ.) Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А. и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2019;22(5):45-53. doi:10.17116/profmed20192205145.
- Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, et al. Sociodemographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):328. doi:10.3390/ijerph17010328.
- Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, et al. Empirical dietary patterns in the Russian population and the risk factors of chronic non-infectious diseases (Research ESSE-RF). *Voprosy pitaniia*. 2019;88(6):22-33. (In Russ.) Максимов С. А., Карамнова Н. С., Шальнова С. А. и др. Эмпирические модели питания в российской популяции и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (исследование ЭССЕ-РФ). Вопросы питания. 2019;88(6):22-33. doi:10.24411/0042-8833-2019-10061.
- Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. What regional living conditions affect individual smoking of adults in Russia. *Int J Public Health*. 2021;66:599570. doi:10.3389/ijph.2021.599570.
- Rehkopf DH, Eisen EA, Modrek S, et al. Early-life state-of-residence characteristics and later life hypertension,

- diabetes, and ischemic heart disease. *Am J Public Health*. 2015;105(8):1689-95. doi:10.2105/AJPH.2014.302547.
23. Forsberg PO, Li X, Sundquist K. Neighborhood socioeconomic characteristics and statin medication in patients with myocardial infarction: a Swedish nationwide follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:146. doi:10.1186/s12872-016-0319-y.
24. Shahu A, Herrin J, Dhruva SS, et al. Disparities in socioeconomic context and association with blood pressure control and cardiovascular outcomes in ALLHAT. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012277. doi:10.1161/JAHA.119.012277.
25. Wee LE, Koh GH. Individual and neighborhood social factors of hypertension management in a low-socioeconomic status population: a community-based case-control study in Singapore. *Hypertens Res*. 2012;35(3):295-303. doi:10.1038/hr.2011.187.
26. Artamonova GV, Maksimov SA, Tabakaev MV, et al. Health losses due to myocardial infarction caused by anthropogenic air pollution of the industrial center. *Gigiena i sanitariya*. 2015;(3):30-4. (In Russ.) Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В. и др. Потери здоровья от инфаркта миокарда, обусловленные антропогенным загрязнением атмосферы промышленного центра. *Гигиена и санитария*. 2015;(3):30-4.
27. Artamonova GV, Shapovalova EB, Maksimov SA, et al. The environment as a risk factor of coronary heart disease in urbanized region with developed chemical industry. *Kardiologiya*. 2012;52(10):86-90. (In Russ.) Артамонова Г.В., Шаповалова Э.Б., Максимов С.А. и др. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью. *Кардиология*. 2012;52(10):86-90.
28. Bazdyrev ED, Barbarash OL. Ecology and cardiovascular diseases. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2014(5):53-9. (In Russ.) Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Экология и сердечно-сосудистые заболевания. *Экология человека*. 2014;(5):53-9. doi:10.33396/1728-0869-2014-5-53-59.
29. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Spread of smoking in the occupational groups of Western Siberia. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2015;18(1):28-31. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Распространенность курения в профессиональных группах Западной Сибири. *Профилактическая медицина*. 2015;18(1):28-31. doi:10.17116/profmed201518128-31.
30. Maksimov SA, Artamonova GV. Modeling of arterial hypertension's risk in occupational group. *Russian Open Medical Journal*. 2013;2(1):0104. doi:10.15275/rusomj.2013.0104.

Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья

Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

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

Крупнейшее в новейшей истории России популяционное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) за 8 лет стало платформой для исследований и проектов в сфере укрепления общественного здоровья, значимых в масштабах всей страны. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ использованы для построения индикаторов Национального проекта «Демография», моделирования риска развития заболеваний на популяционном уровне, оценки экономического ущерба факторов риска, прогнозирования экономического эффекта мер популяционной профилактики, оценки целесообразности дополнения шкал риска новыми биомаркерами, внешней оценки системы здравоохранения. Перспективы дальнейшего использования результатов включают также разработку новой отечественной шкалы прогнозирования сердечно-сосудистого риска, анализ факторов, ассоциированных с риском развития COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), изучение здоровьесберегающей среды. Эпидемиологические исследования ЭССЕ-РФ

1 и 2 уже стали значимым компонентом системы укрепления общественного здоровья в РФ, а с учетом масштаба исследования ЭССЕ-РФ3 (30 регионов), роль эпидемиологии будет только возрастать.
Ключевые слова: эпидемиология, укрепление общественного здоровья, программы общественного здоровья, популяционная профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/07-2021

Рецензия получена 09/07-2021

Принята к публикации 20/07-2021



Для цитирования: Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987

ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

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

The largest population-based study in Russian modern history the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) for 8 years has become a platform for public health research and projects, relevant for the whole country. Results of the ESSE-RF study were used to identify Demography National Project parameters, to model mortality and morbidity risk at the population level, to estimate the economic burden of risk factors, to predict the economic effect of population prevention measures, to assess the feasibility of using novel biomarkers for risk stratification, as well as for external evaluation of health care system. Further, results can be used to develop a novel cardiovascular risk score, to analyze COVID-19-related risk factors, and to study health protection environment. Epidemiological studies ESSE-RF1 and ESSE-RF2 have already become a significant component of public health system in Russia, and taking into account the scope of the ESSE-RF3 study (30 regions), the role of epidemiology will increase.

Keywords: epidemiology, public health promotion, public health programs, population-based prevention.

Relationships and Activities: none.

Kontsevaya A. V.* ORCID: 0000-0003-2062-1536, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
akontsevaya@nmcpm.ru

Received: 07/07-2021

Revision Received: 09/07-2021

Accepted: 20/07-2021

For citation: Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2987. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2987

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВВП — валовой внутренний продукт, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМ — инфаркт миокарда, НМИЦ ТПМ — Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭССЕ-РФ — российское эпидемиологическое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации», COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: akontsevaya@nmcpm.ru

Тел.: +7 (915) 197-97-07

[Концевая А. В.* — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, 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].

Эпидемиологические исследования являются важной и неотъемлемой частью системы укрепления общественного здоровья. Данные о распространённости факторов риска (ФР), их вкладе в риск развития заболеваний и смерти от них, необходимы для эффективной реализации жизненного цикла любой программы или проекта в сфере укрепления здоровья [1], поскольку позволяют количественно оценить размер проблемы исходно и в динамике на фоне реализуемых мер (рисунок 1).

Анализ ситуации с оценкой текущей распространённости ФР является первым этапом планирования мер, направленных на укрепление здоровья. Установление целей с последующей оценкой ресурсов и при наличии данных о вкладе ФР в заболеваемость и смертность позволяют выделить приоритеты в совокупности с данными об экономическом ущербе, которые будут описаны далее. Эпидемиологические данные используются при формировании детального плана мероприятий и действий. Очень важны эпидемиологические данные на этапе мониторинга результатов реализации мер и программ, они позволяют оценивать динамику ФР на фоне реализации мер, направленных на их коррекцию (например, законодательных мер, направленных на снижение курения, или коммуни-

кационных кампаний, направленных на стимулирование здорового питания), постоянно действующая система эпидемиологического мониторинга позволяет отслеживать средне- и долгосрочные эффекты, в т.ч. получаемые путем моделирования динамики заболеваемости и смертности на основе объективно оцениваемой динамики ФР.

В 2012г стартовало крупнейшее в новейшей истории РФ исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [2]. В 12 субъектах РФ с разным географическим положением, демографическими характеристиками и климатозоологическими особенностями сформированы и обследованы представительные выборки населения: Владивосток (Дальневосточный федеральный округ), Вологда (Северо-Западный федеральный округ), Воронеж (Центральный федеральный округ), Иваново (Центральный федеральный округ), Красноярск (Сибирский федеральный округ), Оренбург (Приволжский федеральный округ), Самара (Приволжский федеральный округ), Волгоград (Южный федеральный округ), Санкт-Петербург (Северо-Западный федеральный округ), Республика Северная Осетия — Алания (Северо-Кавказский федеральный округ), Томск (Си-

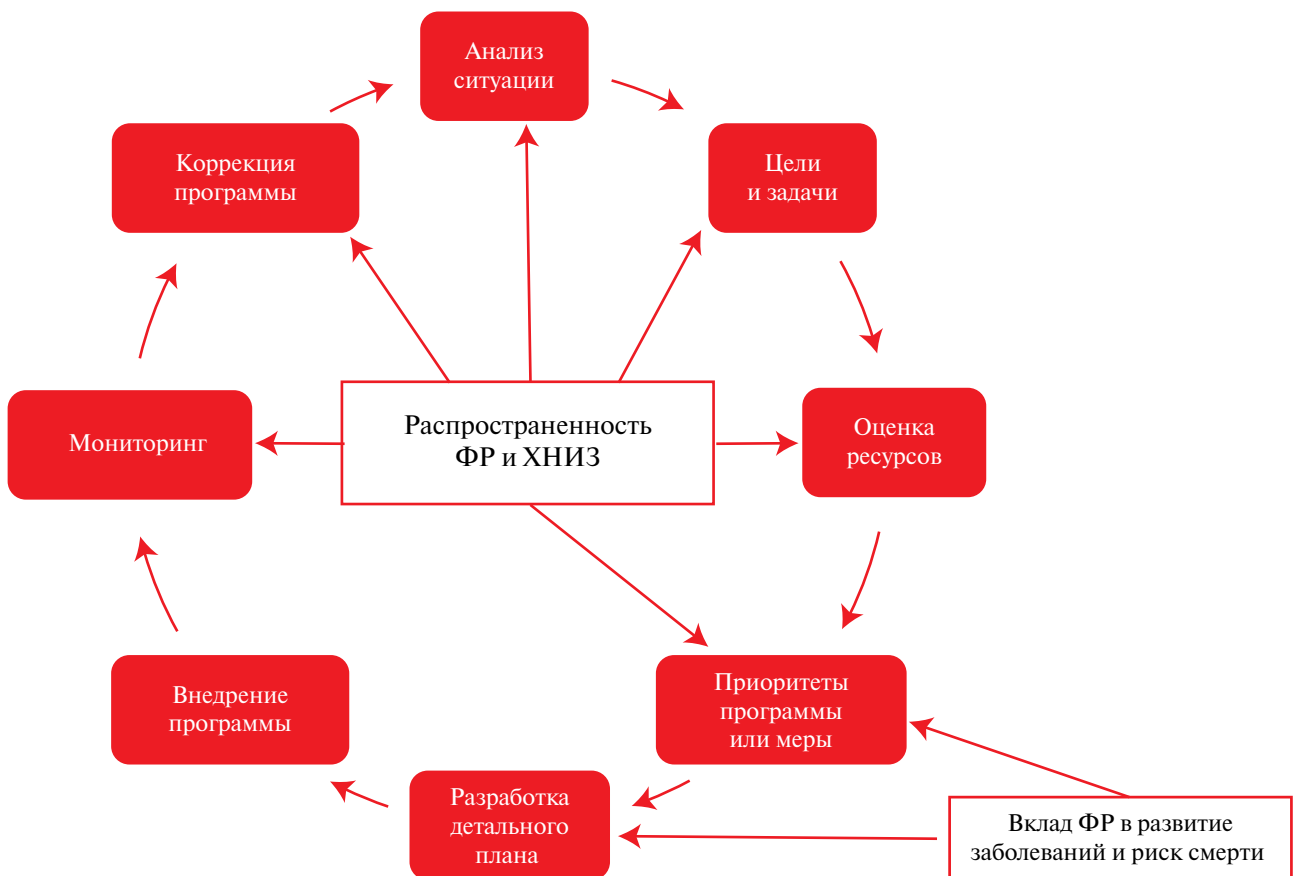


Рис. 1 Роль эпидемиологических данных о распространённости ФР и их вкладе в прогноз заболеваемости и смертности в разработке программ и мер укрепления общественного здоровья.



Рис. 2 Исследование ЭССЕ-РФ: направления использования результатов для целей общественного здоровья сегодня и перспективы на будущее.

бирский федеральный округ), Тюмень (Уральский федеральный округ). Каждые два года проводится проспективное наблюдение с анализом фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, реваскуляризация. В исследование включали лиц в возрасте 25–64 года. Результаты одномоментного исследования опубликованы во множестве публикаций [3, 4], которые широко цитируются. Результаты исследования ЭССЕ-РФ стали базисом для комплекса исследований в сфере укрепления общественного здоровья, результаты которых широко используются в настоящее время. Результаты ЭССЕ, как одномоментного, так и проспективного этапа, использовались для построения индикаторов государственных программ, моделирования риска развития заболеваний на популяционном уровне, оценки экономического ущерба ФР, прогнозирования экономического эффекта мер популяционной профилактики, оценки целесообразности дополнения шкал риска новыми биомаркерами, внешней оценки системы здравоохранения (рисунок 2).

В 2017г было реализовано исследование ЭССЕ-РФ2 в 4 регионах РФ, а в настоящее время идет сбор данных в рамках исследования ЭССЕ-РФ3.

Цель — описать основные направления использования результатов исследования ЭССЕ-РФ укрепления общественного здоровья в настоящее время и в будущем.

Эпидемиологические данные при определении индикаторов эффективности государственных программ

В 2019г в РФ стартовал Национальный проект “Демография” [5], основной целью которого явля-

ется улучшение демографической ситуации в РФ за счет снижения смертности населения и повышения рождаемости к 2024г. Для снижения смертности на популяционном уровне необходимо снижение бремени ФР, поэтому в рамках национального проекта реализуются Федеральные проекты “Укрепление общественного здоровья” и “Спорт — норма жизни”. Для того, чтобы оценить динамику поведенческих ФР, на коррекцию которых направлены эти проекты, в качестве индикатора эффективности всего Национального проекта “Демография” определен показатель “Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни”. В 2018г не существовало данных, которые позволили бы определить базовое значение этого показателя в масштабах всей страны, поэтому в Паспорте проекта не указаны значения этого индикатора. Эксперты Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) использовали данные исследования ЭССЕ-РФ, чтобы разработать этот индикатор и продемонстрировать его значимость для здоровья населения РФ [6]. Индикатор разработан на основе результатов исследования ЭССЕ-РФ и включает следующие компоненты:

- отсутствие курения;
- потребление овощей и фруктов ежедневно не <400 г;
- адекватная физическая активность (не <150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки в нед.);
- нормальное (не >5 г/сут.) потребление соли;
- употребление алкоголя не >168 г чистого этанола в нед. для мужчин и не >84 г для женщин.

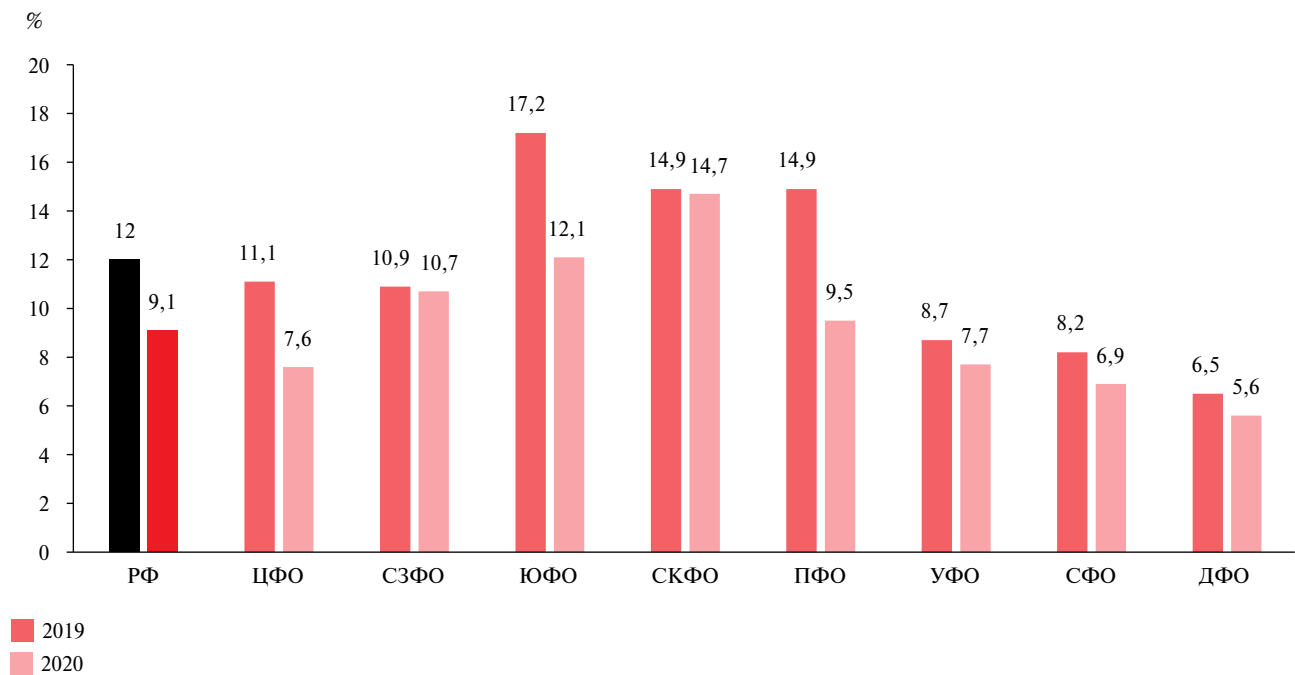


Рис. 3 Доля граждан, ведущих ЗОЖ, по результатам исследований Росстата в 2019 и 2020гг (по данным базы ЕМИСС).

По данным ЭССЕ-РФ, в 2012-2013гг в 12 регионах этот показатель полной приверженности к здоровому образу жизни (ЗОЖ) составил 16,7%, у женщин он был в 2 раза выше, чем у мужчин — 20,6 и 10,7%, соответственно ($p < 0,001$). Для изучения значимости разработанного индикатора была проанализирована его ассоциация со смертностью от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями [6]. У лиц, приверженных ЗОЖ, смертность от всех причин оказалась на 39% ниже ($p = 0,0003$) по сравнению с неприверженными, что подтверждает значимость разработанного индикатора для прогноза.

Методика расчета показателя доли граждан, ведущих ЗОЖ, разработанная экспертами НМИЦ ТПМ, была утверждена приказом Росстата в марте 2019г [7] и в этом же году было проведено первое исследование Росстата в масштабах всей страны с обследованием 60 тыс. населения и оценкой индикатора по всей стране и в отдельных регионах [8]. Доля граждан, ведущих ЗОЖ, в 2019г по всей стране составила 12%, со значительной региональной вариабельностью. По федеральным округам наибольшее значение индикатора было выявлено в Южном федеральном округе — 17,2%, и наименьшее — в Дальневосточном федеральном округе — 6,5% (рисунок 3). Первая оценка данного индикатора в масштабах всей страны была широко освещена в средствах массовой информации, не связанных с медициной: публикации были в РБК [9], Коммерсанте [10], РИА новости [11] и др.

В 2020г несмотря на пандемию COVID-19 (COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) Росстат повторно провел исследование по оценке доли граждан, ведущих ЗОЖ. Выявлена ожидаемая негативная динамика этого показателя на фоне ограничений, обусловленных пандемией: показатель снизился с 12 до 9,1% в целом по стране, в отдельных федеральных округах снижение было значительным (Южный федеральный округ с 17,2 до 12,1%, Приволжский федеральный округ — с 14,9 до 9,5%, Центральный федеральный округ — с 11,1 до 7,6%), в некоторых изменений практически не было (Северо-Кавказский федеральный округ, Северо-Западный федеральный округ). Таким образом, индикатор доли граждан, ведущих ЗОЖ, разработанный на основе данных исследования ЭССЭ-РФ, в т.ч. позволяет оценить влияние пандемии COVID-19 на образ жизни населения РФ. Эти данные будут важны при разработке мер укрепления общественного здоровья, направленных на нивелирование негативных последствий пандемии. Таких данных за 2019 и 2020гг в масштабах страны и отдельных регионов нет ни у одной страны мира.

Эпидемиологические данные в расчетах экономического ущерба и экономического эффекта

Для обоснования целесообразности инвестиций в здоровье людей важна демонстрация экономических показателей, включая оценку ущерба от заболеваний и ФР.

Для оценки экономического ущерба ФР в РФ использовали данные исследования ЭССЭ-РФ по распространенности ФР и результаты зарубеж-

ных метаанализов по вкладу ФР в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [12]. На первом этапе расчетов показан вклад различных ФР в заболеваемость и смертность в российской популяции, например, смертность от ССЗ определяется в наибольшей степени артериальной гипертензией (АГ) (35%), ожирением (23%) и курением (13%), а вклад в смертность от колоректального рака вносят недостаточное потребление овощей и фруктов (22%) и ожирение (21%). Наибольший экономический ущерб был ассоциирован с АГ (869,9 млрд руб.) — 1,01% валового внутреннего продукта (ВВП). Следующими по размеру вклада в экономический ущерб от ХНИЗ оказались ущерб от ожирения — 605,8 млрд руб. (0,7% ВВП), курения >421,4 млрд руб. (0,49% ВВП) и низкой физической активности — 273,0 млрд руб. (0,32% ВВП). Вклад нерационального питания, который представлен недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, избыточным потреблением соли и переработанного красного мяса, составил 0,46% ВВП. Полученные результаты исследования позволяют дать экономическое обоснование целесообразности внедрения мер популяционной профилактики, направленных на снижение ФР ХНИЗ, а, следовательно, выделить приоритеты программ укрепления общественного здоровья и профилактики заболеваний в РФ.

Очевидно, что при накоплении данных ЭССЕ станет возможным расчет относительных рисков на основании отечественных данных, что позволит скорректировать расчеты и сделать их более точными.

Эпидемиологические данные при прогнозировании риска и оценки вклада ФР в заболеваемость и смертность

Кроме оценки индивидуального риска, важны разработки популяционных моделей развития риска ХНИЗ (страны, региона и т.п.). Такие модели представляют собой симуляцию риска развития основных событий (фатальных и нефатальных) в течение определенного периода времени на основе комплекса данных, характеризующих определенную популяцию на старте моделирования [13]. Для построения такой модели необходимы данные о распространенности ФР ХНИЗ, включенных в анализ, и их влияние на прогноз (результаты эпидемиологических исследований), данные официальной статистики (заболеваемость, смертность, социально-демографическая структура), данные о реальной практике лечения пациентов с отдельными нозологическими формами и исходов (данные регистров), а также блок экономических показателей, если модель включает экономический компонент. Результаты моделирования важны для принятия решений в сфере укрепления общественного здоровья, включая обоснование приоритетов инвестиций, прогноз объемов затрат системы здра-

воохранения, связанных с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, ростом бремени ХНИЗ и др.

В РФ предпринимались отдельные попытки популяционного моделирования. Например, модель Архимеда применялась для оценки потенциальных исходов мер, направленных на улучшение приверженности лечению и контролю АГ в популяции [14]. Предпринята попытка построения марковской модели прогнозирования сердечно-сосудистых исходов на популяционном уровне. В качестве ФР были включены АГ, курение и гиперхолестеринемия, исходов — ишемическая болезнь сердца, ИМ, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ХСН после перенесенного ИМ, транзиторная ишемическая атака, инсульт, фибрилляция предсердий [15]. Несмотря на то, что математическая модель была полностью построена, выявлен большой дефицит отечественных данных, необходимых для построения такой популяционной модели, например, нет данных о вероятности развития ФР у тех, кто их не имеет, на тот момент проспективные данные исследования ЭССЕ были ограничены (2 года наблюдения) и поэтому было мало данных по относительному риску развития заболеваний и осложнений, которые заменялись показателями из зарубежных анализов, что сильно ограничило применимость модели.

Следующая попытка популяционного прогнозирования представляла собой отход от классической математической модели и применение онтологического подхода для моделирования эффекта мер популяционной профилактики, направленных на коррекцию ФР [16]. При этом популяционная профилактика рассматривается как сложная система, состоящая из компонентов (объектов), которые взаимодействуют между собой. При построении онтологической модели также использовали данные ЭССЕ-РФ в отношении распространенности ФР для моделирования изменения этого показателя под влиянием мер популяционной профилактики. Данная модель была использована для прогнозирования эффективности мер, направленных на снижение потребления соли в российской популяции [17]. Изучена эффективность введения акцизного налога на натрий, используемый для производства продуктов питания на промышленном уровне (1-й сценарий), и образовательной кампании в средствах массовой информации, направленной на повышение грамотности населения в отношении потребления соли (2-й сценарий). Показано, что за 15 лет за счет предотвращения заболеваемости, инвалидности и смертности совокупный экономический эффект составит 4,1 и 9,9 млрд руб. при 1-м и 2-м сценариях, соответственно.

На основании онтологической модели построен онлайн инструмент, который в наглядной форме

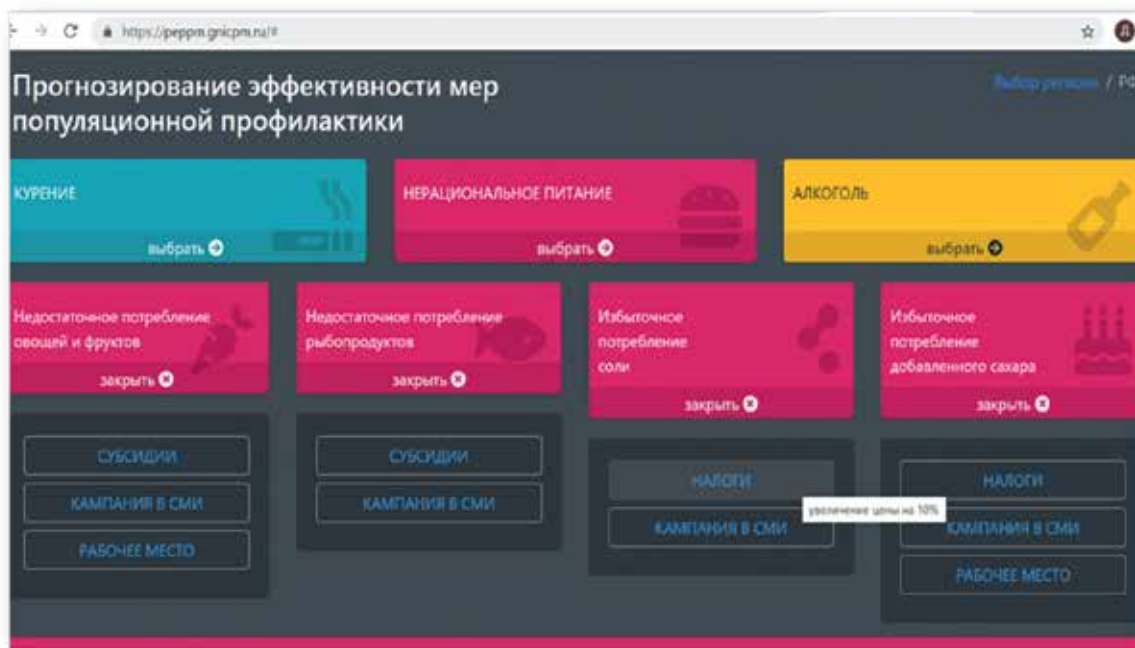


Рис. 4 Инструмент прогнозирования экономического эффекта мер популяционной профилактики.

позволяет оценить потенциальный эффект внедрения мер популяционной профилактики, направленных на снижение потребления табака, алкоголя и изменение пищевых привычек на популяционном уровне (сокращение потребления соли, сахара, переработанного красного мяса и повышение потребления овощей и фруктов, рыбопродуктов) (рис. 4).

Однако онтологический подход является упрощённым и потребность в создании популяционной математической модели, учитывающей разную динамику факторов и высокочувствительную к оценке относительно небольших изменений, сохраняется.

Оценка целесообразности применения биомаркеров для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР)

Стратификация риска является важным компонентом выбора стратегии ведения как пациентов, так и лиц с ФР. Однако действующие шкалы риска имеют ряд ограничений, включающих явление так называемого «остаточного риска». Поиск дополнительных биохимических маркеров, которые позволили бы повысить точность стратификации риска, является важной задачей. Особенности исследования ЭССЕ-РФ, включая сбор биологического материала и его хранение в Биобанке, с одной стороны, и проспективное наблюдение за участниками в течение уже 8 лет с фиксацией конечных точек, с другой, позволяют оценить вклад отдельных биомаркеров в реклассификацию риска. В зарубежных исследованиях выявлена четкая ассоциация ССР с уровнем сердечного тропонина I

(сТnI) и разработаны алгоритмы применения сТnI для дополнительной стратификации лиц с промежуточным/средним риском [18]. Опубликованы результаты первого отечественного исследования, в котором прогностическую ценность сТnI и его способность к реклассификации риска оценивали на когорте жителей одного региона-участника ЭССЕ-РФ [19]; получены многообещающие результаты, требующие верификации на большем массиве данных, что в ближайшем будущем позволит сделать исследование ЭССЕ-РФ3. Помимо этого запланированы исследования по изучению прогностической ценности липопротеина(а), С-реактивного белка, направленные на поиск эффективной и одновременно экономически обоснованной стратегии стратификации ССР.

Внешняя оценка работы системы здравоохранения

Эпидемиологические данные позволяют проводить оценку ряда аспектов работы системы здравоохранения «снаружи» на популяционном уровне. Например, с помощью эпидемиологических данных можно изучать охват населения медицинской помощью и контроль заболеваний и ФР (например, сахарного диабета или АГ) на популяционном уровне.

Исследование ЭССЕ-РФ2 показало, что в 2017г доля лиц в популяции, имеющих повышенное артериальное давление (АД), но не осведомленных о нем, оказалась достаточно высокой (23,2% женщин и 30,6% мужчин с повышенным АД), как правило, вследствие дефицита взаимодействия с системой здравоохранения [20]. Только половина лиц

с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, лечатся эффективно.

Также по данным исследования ЭССЕ-РФ показано, что с затратами ресурсов системы здравоохранения ассоциированы не только заболевания, но и ФР [21]. Курение и ожирение ассоциировались с более частым обращением за медицинской помощью (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи), что свидетельствует о бремени ФР для системы здравоохранения и необходимости снижения ФР не только вследствие риска, ассоциированного с ними в будущем, но и текущей нагрузки на систему здравоохранения.

Перспективы применения эпидемиологических данных в целях укрепления общественного здоровья

Разработка более современных инструментов оценки риска является актуальной задачей: со временем профиль ФР в популяции меняется, появляются новые факторы и происходит перераспределение вклада отдельных факторов в общий риск развития заболеваний. Не случайно, на замену шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), разработанной на когортах, набранных до 1986г, приходит новая шкала SCORE2, которая опубликована в июне 2021г [22] и включает не только фатальные сердечно-сосудистые события, как ее предшественница, но и нефатальные осложнения и представлена в виде 4-х таблиц риска (ранее было две). Что касается российских данных, то в шкалу были включены только данные исследования HAPPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), в котором проводилось проспективное наблюдение когорты жителей одного города РФ — Новосибирска, что вряд ли можно считать репрезентативным для всей страны. Поэтому актуальность разработки отечественной шкалы оценки 10-летнего ССР сохраняется. К 2023г в исследовании ЭССЕ будет 10 лет проспективному наблюдению за сердечно-сосудистыми исходами, и объем наблюдений за популяцией позволит выстроить шкалу, основанную на многоцентровом исследовании, которая будет обладать достаточной мощностью и учтет все последние наработки в этой области.

Что касается популяционного моделирования, то в последние годы в мире моделирование популяционного риска развивается в нескольких направлениях. Во-первых, расширение спектра заболеваний, включаемых в модель: если 10-20 лет назад подавляющее большинство моделей включали ССЗ, такие как ишемическая болезнь сердца, то в последние годы строятся модели прогнозирования деменции в популяции [23], преждевременной смерти от любых причин [24] или развития первого значимого ХНИЗ [25]. Другим перспективным направлением является применение в популяционном моделировании IT-технологий, например, машинного обучения, с целью повышения точности прогнозирования риска смерти от всех причин [26].

Данные проспективного этапа наблюдения ЭССЕ-РФ позволят построить точные математические модели прогнозирования популяционного риска; планируется использование результатов ЭССЕ-РФ для адаптации к РФ популяционной модели PRIMetimeR (Preventable Risk Integrated ModEl) [27].

Среда проживания человека, т.е. та инфраструктура, которая окружает его по месту проживания, оказывает значительное влияние на здоровье человека и его поведение. Доказано, что магазины и точки продажи алкоголя, табака, фастфуда оказывают негативное влияние на образ жизни, способствуя росту курения и потребления табака (в т.ч. среди молодежи), потребления фастфуда и ожирения, в то время как рынки по продаже овощей и фруктов и инфраструктура для занятий физической активностью ассоциированы с позитивными изменениями характера питания и уровня физической активности [28-30]. Выборка исследования ЭССЕ-РФ3 построена на основании терапевтических участков и адреса, попавшие в выборку, как раз представляют собой район проживания. Масштаб исследования ЭССЕ-РФ3 позволит наложить на профиль ФР жителей небольших районов инфраструктуру, способствующую или препятствующую формированию ЗОЖ, и оценить влияние среды проживания человека на формирование ФР.

В связи с пандемией COVID-19 проводятся исследования факторов, ассоциированных с риском возникновения заболевания, госпитализации и смерти от COVID-19 [31], включая поведенческие ФР. Объем и масштаб исследования ЭССЕ-РФ позволит оценить долгосрочные предикторы заболеваемости и смертности от COVID-19, поскольку можно будет собрать информацию о том, кто из участников исследования перенес COVID-19, был госпитализирован и умер от этой инфекции и выявить ассоциации с социально-демографическими характеристиками, ФР и другими параметрами, определенными в рамках исследования ЭССЕ-РФ. Это позволит выделить категории лиц, уязвимых для инфекции, не только при уже имеющихся хронических заболеваниях, но и при ФР.

Ограничением данного обзора является использование известных авторам исследований и исследований по спискам цитирования публикаций с результатами исследования ЭСС-РФ, возможно, что данные ЭССЕ-РФ использовались и в других направлениях, но об этом в научной литературе публикаций нет.

Заключение

Крупнейшее в новейшей истории исследование ЭССЕ-РФ за 8 лет стало платформой для исследований и проектов в сфере укрепления общественного здоровья, значимых в масштабах всей страны. Данные исследования позволили сфор-

мировать индикатор приоритетного Национального проекта “Демография”, рассчитать экономический ущерб ФР ХНИЗ, создать онтологическую модель прогнозирования экономического эффекта мер популяционной профилактики и др. Перспективным направлением является создание отечественной шкалы прогнозирования ССР, оценка здоровье-сберегающей среды во взаимосвязи с ФР и предикторами COVID-19, в т.ч. тяжелого течения.

Литература/References

1. Shalnova SA, Kontsevaya AV, Karpov IuA, et al. Epidemiological monitoring as a tool for planning programs for the prevention of chronic noncommunicable diseases and their risk factors. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(6):64-68. (In Russ.) Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпов Ю.А. и др. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска. *Профилактическая медицина*. 2012;15(6):64-68.
2. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;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.
3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-1.
4. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.) Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52.
5. Passport of the national project “Demography” dated December 24, 2018 No. 16. (In Russ.) Паспорт национального проекта “Демография” от 24 декабря 2018 г. №16. URL: <http://government.ru/info/35559/> (01.07.2021).
6. Shalnova SA, Balanova YuA, Deev AD, et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):65-72. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):65-72. doi:10.17116/profmed201821465.
7. Federal State Statistics Service. Order of March 29, 2019 N 181 On approval of the methodology for calculating the indicator “Share of citizens leading a healthy lifestyle (percentage)”. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Приказ от 29 марта 2019 года N 181 Об утверждении методики расчета показателя “Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)”. <http://docs.cntd.ru/document/554093500> (01.07.2021).
8. Unified Interdepartmental Information and Statistical System (EMISS). (In Russ.) Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС). URL: <https://rosstat.gov.ru/emiss> (01.07.2021).
9. Governors E, Starostina Yu, Lindell D. Rosstat for the first time named the number of Russians leading a healthy lifestyle. *RBC*. 08.11.2019. (In Russ.) Губернаторов Е., Старостина Ю., Линделл Д. Росстат впервые назвал число ведущих здоровый образ жизни россиян. *РБК*. 08.11.2019. URL: <https://www.rbc.ru/society/08/11/2019/5dc41d349a7947456b9d9bca> (01.07.2021).
10. Every eighth Russian leads a healthy lifestyle. *Kommersant*. 08.11.2019. (In Russ.) Здоровый образ жизни ведет каждый восьмой россиянин. *Коммерсантъ*. 08.11.2019. URL: <https://www.kommersant.ru/doc/4150893> (01.07.2021).
11. Rosstat for the first time named the number of Russians leading a healthy lifestyle. *RIA News*. Росстат впервые назвал число ведущих здоровый образ жизни россиян. *РИА новости*. 08.11.2019. URL: <https://ria.ru/20191108/1560699661.html> (01.07.2021).
12. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrзаматова АО, et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):48-55. (In Russ.) Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):48-55. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
13. Kontsevaya AV, Shalnova SA. Population models of cardiovascular risk prediction: expedience of modeling and analytic review of current models. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):54-8. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):54-8. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-54-58.
14. Shum K, Alperin P, Shalnova S, et al. 2014 Simulating the Impact of Improved Cardiovascular Risk Interventions on Clinical and

- Economic Outcomes in Russia. PLoS ONE. 2014;9(8): e103280. doi:10.1371/journal.pone.0103280.
15. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Suvorova EI, et al. The Prediction Model of Cardiovascular Events Among the Russian Population: Methodological Aspects. *Kardiologiya*. 2016;12:54-62. (In Russ.) Концевая А. В., Шальнова С. А., Суворова Е. И. и др. Модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий в российской популяции: методологические аспекты. *Кардиология*. 2016;12:54-62. doi:10.18565/cardio.2016.12.54-62.
16. Suvorova EI, Kontsevaya AV, Ryzhov AP, et al. Systematization of effective population-based preventive measures under uncertainty: an ontological approach. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2505. (In Russ.) Суворова Е. И., Концевая А. В., Рыжов А. П. и др. Систематизация эффективных мер популяционной профилактики в условиях неопределённости: онтологический подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2505. doi:10.15829/1728-8800-2020-2505.
17. Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Predicting the Efficiency of Measures to Reduce Salt Consumption in the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;3:25-33. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Мырзаматова А. О. и др. Прогноз эффективности мер, направленных на снижение потребления соли в Российской Федерации. *Экология человека*. 2021;3:25-33. doi:10.33396/1728-0869-2021-3-25-33.
18. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584.
19. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. 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.) Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. 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.
20. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. on behalf of the participants of the ESEE-RF-2. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования. ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
21. Suvorova EI, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. on behalf of the participants of the ESEE-RF study. Association of the Level Healthcare Resource Consumption and Frequency of Temporary Disability Cases with Cardiovascular Risk Factors Based on Data of Population Study in Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):69-74. (In Russ.) Суворова Е. И., Концевая А. В., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциация объема потребления медицинских услуг и частоты случаев временной нетрудоспособности с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации по данным популяционного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):69-74. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-18.
22. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
23. Fisher S, Hsu A, Mojaverian N, et al. Dementia Population Risk Tool (DemPoRT): study protocol for a predictive algorithm assessing dementia risk in the community. *BMJ Open*. 2017;7:e018018. doi:10.1136/bmjopen-2017-018018.
24. Rosella LC, O'Neill M, Fisher S, et al. A study protocol for a predictive algorithm to assess population-based premature mortality risk: Premature Mortality Population Risk Tool (PreMPoRT). *Diagnostic and Prognostic Research*. 2020;4(1):18. doi:10.1186/s41512-020-00086-z.
25. Ng R, Sutradhar R, Kornas K, et al. Development and Validation of the Chronic Disease Population Risk Tool (CDPoRT) to Predict Incidence of Adult Chronic Disease. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e204669. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.4669.
26. Weng SF, Vaz L, Qureshi N, et al. Prediction of premature all-cause mortality: A prospective general population cohort study comparing machine-learning and standard epidemiological approaches. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214365. doi:10.1371/journal.pone.0214365.
27. Briggs ADM, Cobiac LJ, Wolstenholme J, et al. PRIMETIME CE: a multistate life table model for estimating the cost-effectiveness of interventions affecting diet and physical activity. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:485. doi:10.1186/s12913-019-4237-4.
28. Malambo P, Kengne AP, De Villiers A, et al. Built Environment, Selected Risk Factors and Major Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166846. doi:10.1371/journal.pone.0166846.
29. Azar D, White V, Coomber K, et al. The association between alcohol outlet density and alcohol use among urban and regional Australian adolescents. *Addiction*. 2016;111(1):65-72. doi:10.1111/add.13143.
30. Marashi-Pour S, Cretikos M, Lyons C, et al. The association between the density of retail tobacco outlets, individual smoking status, neighbourhood socioeconomic status and school locations in New South Wales, Australia. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2015;12:1-7. doi:10.1016/j.sste.2014.09.001.
31. Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19 — Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(11):e695-703. doi:10.1093/cid/ciaa1419.

Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ

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

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины". Москва, Россия

Наличие заболевания, прогноз которого может быть улучшен модификацией рациона, мотивирует пациента на изменение привычек питания.

Цель. Изучить ассоциации характера питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом (СД), инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом в анамнезе у взрослого населения.

Материал и методы. Анализ выполнен на данных из представительных выборок 13 регионов РФ неорганизованного мужского и женского населения 25-64 лет (19520 человек: 7329 мужчин, 12191 женщина). Отклик ~80%. Оценка питания выполнена частотным методом.

Результаты. В питании лиц с ССЗ увеличивается ежедневное потребление овощей/фруктов на 84% у мужчин и на 19% у женщин, снижается использование животных жиров в приготовлении пищи на 28% у мужчин и на 20% у женщин ($p < 0,0001$). Женщины с ССЗ снижают потребление мясоскопических изделий и сладостей на 16 и 19%, соответственно ($p < 0,005$). Лица с ИМ в анамнезе снижают в рационе потребление сладостей: мужчины на 38% и женщины на 30%. Мужчины, перенесшие ИМ, увеличивают ежедневное потребление круп на 31%, овощей и фруктов на 46%, в 2,4 раза — молочных продуктов низкой жирности, в 3,65 раза придерживаются здорового питания и в 1,75 раза — кардиопротективного рациона. Изменения в рационе лиц с мозговым инсультом в анамнезе отмечены только у женщин в виде снижения избыточного потребления соли на 29% ($p = 0,0075$). В рационе лиц с СД отмечается снижение потребления сладостей и повышение ежедневного потребления

овощей/фруктов: на 77 и 69% у мужчин и на 79 и 69% у женщин, соответственно ($p < 0,0001$). Мужчины с СД в 3 раза чаще привержены рациону здорового питания, а женщины — в 2,3 раза ($p = 0,0039$ и $p < 0,0001$, соответственно).

Заключение. Лица с ССЗ, ИМ, СД в анамнезе имеют более здоровый характер питания, чем лица, не страдающие данными заболеваниями.

Ключевые слова: алкоголь, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, оценка питания, пищевые привычки, привычки питания, рацион, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, употребление алкоголя, характер питания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/07-2021

Рецензия получена 09/07-2021

Принята к публикации 13/07-2021



Для цитирования: Карамнова Н.С., Рытова А.И., Швабская О.Б., Макарова Ю.К., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2982. doi:10.15829/1728-8800-2021-2982

Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study

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

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

The presence of a disease, the prognosis of which can be improved by dietary modification, motivates a patient to change their eating habits.

Aim. To study the associations of dietary patterns and alcohol consumption with cardiovascular diseases (CVDs), diabetes, myocardial infarction (MI), and stroke in the adult population.

*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, Макарова Ю.К. — программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0443-8929, 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, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Material and methods. The analysis was carried out using data from representative samples of population from 13 Russian regions aged 25-64 years (n=19520; men, 7329; women, 12191). The response rate was ~80%. Dietary characteristics were assessed by frequency method.

Results. In the diet of people with CVDs, the daily intake of vegetables/fruits increases by 84% in men and by 19% in women, while the use of animal fats in cooking decreases by 28% and 20% respectively ($p<0,0001$). Women with CVDs reduce the consumption of processed meat and sweets by 16 and 19%, respectively ($p<0,005$). Persons with prior MI reduce the consumption of sweets in the diet: men by 38% and women by 30%. Men with prior MI have higher daily consumption of cereals by 31%, vegetables and fruits by 46%, low-fat dairy products — 2,4 times. In addition, they are more adherent to a healthy and cardioprotective diet by 3,65 and 1,75 times, respectively. Dietary changes in those with prior stroke were noted only in women in the form of a 29% decrease in excess salt intake ($p=0,0075$). In the diet of people with diabetes, there is decreased consumption of sweets and an increased intake of vegetables/fruits: by 77 and 69% in men and by 79 and 69% in women, respectively ($p<0,0001$). Men with diabetes are 3 times more likely to adhere to a healthy diet, and women — 2,3 times ($p=0,0039$ and $p<0,0001$, respectively).

Conclusion. Patients with CVDs, MI, and diabetes have a healthier diet than healthy persons.

Keywords: alcohol, myocardial infarction, stroke, nutritional assessment, dietary habits, eating habits, diet, diabetes, cardiovascular diseases, alcohol consumption, dietary pattern.

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, Makarova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, 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, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 02/07-2021

Revision Received: 09/07-2021

Accepted: 13/07-2021

For citation: Karamnova N. S., Rytova A. I., Shvabskaya O. B., Makarova Yu. K., Maksimov S. A., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2982. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2982

ВП — высокое потребление, ДИ — доверительный интервал, ЗП — здоровое питание, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, МП — малое потребление, НУ — не употребляющие алкоголь, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УП — умеренное потребление, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Значительную часть в структуре хронических неинфекционных заболеваний занимают сердечно-сосудистые, онкологические, респираторные болезни и сахарный диабет (СД). Большинство из них относится к алиментарно-зависимым заболеваниям, обусловленных дисбалансом в характере питания. Во всем мире нездоровое и неполноценное питание входит в число основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД [1, 2].

Здоровое питание (ЗП) является одной из основных профилактических мер для предупреждения развития ССЗ и СД, а при появлении заболевания — основным компонентом вторичной профилактики и реабилитационных программ. Модификация рациона в сторону оздоровления позволяет улучшить профиль течения заболевания, предупредить осложнения и улучшить прогноз пациента в целом [1, 3, 4].

С целью повышения информированности и приобретения практических навыков в вопросах построения рациона ЗП и коррекции пищевых привычек как в России, так и во многих странах мира функционируют школы здоровья для лиц с ССЗ и СД, где пациенты получают рекомендации по модификации поведенческих факторов риска и отрабатывают практические навыки построения рациона. Такой подход продемонстрировал высо-

кую эффективность и приверженность пациентов к коррекции привычек питания.

Своевременная модификация профилактических программ популяризации ЗП на популяционном уровне и внедрения здоровых пищевых привычек с учетом существующей современной ситуации, позволяет сделать программу, адресно отвечающей на запрос, и повысить ее эффективность.

В России проводились исследования по изучению фактического питания лиц с ССЗ и СД, однако результаты оценки характера питания и ассоциаций с ССЗ и СД представлены либо по отдельным регионам, либо в другом аспекте анализа [5, 6].

Цель исследования — изучить ассоциации характера питания и употребления алкоголя с ССЗ, СД, инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом (МИ) в анамнезе у взрослого населения.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет (19520 человек, из них 7329 мужчин и 12191 женщина) 13 регионов РФ (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 (Эпидемио-

логия сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в 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 в нем. Отклик на обследование в целом составил ~80% [7].

Для оценки питания и изучения пищевых привычек использовался стандартный вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов (красное мясо, птица, рыба и морепродукты, колбасные изделия и мясные деликатесы, соленья и маринованные продукты, крупы и макаронные изделия, сырые овощи и фрукты, бобовые, кондитерские изделия и сладости, молочные продукты: молоко, кефир, йогурт, сметана/сливки, творог, сыр) с 4 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 [8]. Оценка адекватности уровня потребления и соответствия рациону ЗП определялись согласно критериям рекомендаций экспертов Всемирной организации здравоохранения [9].

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. Ежедневное потребление мяскоколбасных изделий расценивалось как избыточное.

Ежедневное потребление мяскоколбасных изделий и солений суммарно с частотой “1-2 раза в нед.” оценивалось как частое. Модель ЗП включала ежедневное потребление овощей/фруктов, отсутствие избыточного потребления соли и сахара, использование в рационе молочных продуктов низкой жирности или обезжиренных. Модель кардиопротективного типа питания включала обязательное присутствие 4-х позиций: ежедневное потребление овощей и фруктов, потребление рыбы не реже “1-2-х раз в нед.”, использование только растительных масел в процессе приготовления пищи и потребление молочных продуктов с низким содержанием жира.

Оценка употребления алкогольных напитков оценивалась по частоте и количеству их обычного приема однократно и за нед. Оценивались следующие виды алкогольной продукции: пиво, сухие вина и шампанское, крепкие напитки (водка, коньяк и др.). Дополнительно проводился расчет уровня потребления этанола в сут. суммарно для каждого вида алкогольной продукции. К категории “высокое потребление” (ВП) были отнесены женщины, потребляющие 84 г, и мужчины, потребляющие 168 г чистого этанола в нед.; к категории “умеренное потребление” (УП) — женщины, потребляющие 42 г, и мужчины, потребляющие 84 г чистого этанола в нед.; к категории “малое потребление” (МП) — женщины, потребляющие <42 г, и мужчины, потребляющие <84 г этанола в нед.

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 нед.”, “среднее количество в мл 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 столбцу “Средняя частота потребления в нед.” или столбцу “Среднее количество мл за один прием”, соответственно, из подгруппы, 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, Delaware, USA) и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Проводился расчет среднего значения, 95% нижний и верхний доверительные интервалы (ДИ) значений среднего. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивалась с помощью Z-теста для долей в случае бинарных данных и непараметрического U-критерия Манна-Уитни в случае непрерывных данных. Проверка связи между категориальными данными проводилась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Достоверность различий между группами с разной частотой потребления конкретного продукта оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для однофакторной и множественной логистической регрессии использовалась функция glm среды R 3.6.1 с оценкой отношения шансов (ОШ) и расчетом 95% ДИ. Непрерывная переменная “возраст” была разделена на четыре группы по десятилетиям “25 лет-34 года” — референсная группа, “35 лет-44 года”, “45 лет-54 года”, “55 лет-64 года” и рассматривалась как категориальная. Результаты принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Привычки питания лиц, имеющих ССЗ, СД, и лиц, перенесших ИМ, имеют значимые достоверные различия, а рацион в целом, носит более протективный характер по сравнению с россиянами, не имеющими данных заболеваний.

ССЗ. В сравнении с лицами, не имеющими сердечно-сосудистых заболеваний, в ежедневном питании мужчин и женщин с ССЗ отмечается увеличение потребления овощей и фруктов (таблица 1). В регулярном потреблении, у мужчин с ССЗ отмечается увеличение потребления рыбы и морепродуктов — ОШ=1,17, 95% ДИ: 1,02-1,33 ($p=0,0196$), птицы — ОШ=1,19, 95% ДИ: 1,00-1,41 ($p=0,04130$) и уменьшение красного мяса — ОШ=0,79, 95%

Таблица 1

Уровень потребления продуктов, отдельные привычки питания
и модели пищевого поведения у респондентов с ССЗ и СД

	Мужчины, n=6903			Женщины, n=11256		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Сердечно-сосудистые заболевания						
Овощи/фрукты	1,84	1,05-1,33	0,0048	1,19	1,09-1,29	0,0002
Использование животных жиров в приготовлении пищи	0,72	0,62-0,82	<0,0001	0,8	0,73-0,89	<0,0001
Колбасные изделия — избыточное потребление	0,97	0,85-1,12	0,6844	0,87	0,78-0,97	0,0111
Колбасные изделия — частое потребление	0,86	0,76-0,97	0,016	0,79	0,72-0,86	<0,0001
Соления/маринады — избыточное потребление	0,78	0,64-0,95	0,0132	0,94	0,81-1,09	0,3997
Модель здорового питания	1,17	0,68-2,03	0,5718	1,01	0,78-1,31	0,9195
Избыточное потребление соли, сахара, жира	1,23	1,02-1,47	0,027	1,02	0,91-1,15	0,7193
Кардиопротективный тип питания	1,04	0,87-1,24	0,6703	1,06	0,95-1,19	0,2664
Сахарный диабет						
Красное мясо	0,91	0,71-1,16	0,4434	1,01	0,86-1,19	0,9126
Рыба/морепродукты	1,15	0,80-1,66	0,4381	0,17	0,93-1,49	0,1703
Птица	1,08	0,81-1,43	0,6040	1,34	1,13-1,59	0,0009
Мясоколбасные изделия	0,69	0,51-0,94	0,0195	0,91	0,73-0,12	0,3776
Соления/маринады	1,06	0,72-1,57	0,7695	0,98	0,74-1,29	0,8847
Крупы/макаронные изделия	1,06	0,82-1,36	0,6631	1,01	0,85-1,19	0,9362
Свежие овощи/фрукты	1,69	1,32-2,18	<0,0001	1,69	1,41-2,03	<0,0001
Бобовые	1,54	0,94-2,50	0,0856	0,73	0,49-1,06	0,1015
Сладости/кондитерские изделия	0,23	0,17-0,32	<0,0001	0,21	0,17-0,26	<0,0001
Молоко, кефир, йогурт	1,17	0,90-1,51	0,2344	1,08	0,91-1,27	0,3905
Сметана, сливки	0,76	0,53-1,07	0,1130	0,75	0,59-0,93	0,0101
Творог	1,34	0,94-1,92	0,1069	1,32	1,08-1,61	0,0071
Сыр	0,84	0,64-1,11	0,2249	0,81	0,69-0,96	0,0169
Избыточное потребление соли	0,66	0,51-0,85	0,0015	0,96	0,82-1,14	0,6715
Привычка досаливания готового блюда	0,85	0,65-1,1	0,2085	1,02	0,86-1,21	0,8025
Избыточное потребление добавленного сахара	0,22	0,16-0,31	<0,0001	0,25	0,21-0,31	<0,0001
Потребление молочных продуктов низкой жирности, обезжиренных	2,27	1,21-4,26	0,0104	2,28	1,51-3,43	<0,0001
Избыточное потребление молочного жира без сливочного масла	0,53	0,36-0,8	0,0025	0,55	0,43-0,69	<0,0001
Избыточное потребление молочного жира с учетом сливочного масла	0,41	0,23-0,73	0,0022	0,44	0,32-0,6	<0,0001
Использование животных жиров в приготовлении пищи	0,69	0,52-0,92	0,01	0,66	0,55-0,79	<0,0001
Колбасные изделия — избыточное потребление	0,64	0,46-0,9	0,0089	0,87	0,7-1,08	0,2074
Соления — частое потребление	0,75	0,58-0,97	0,0269	0,89	0,76-1,06	0,188
Модель здорового питания	3,04	1,43-6,45	0,0039	2,29	1,55-3,39	<0,0001
Избыточное потребление соли, сахара	0,26	0,16-0,41	<0,0001	0,38	0,29-0,49	<0,0001
Избыточное потребление соли, сахара, жира	0,34	0,21-0,55	<0,0001	0,39	0,29-0,51	<0,0001
Кардиопротективный тип питания	1,28	0,9-1,81	0,17	1,32	1,07-1,61	0,0083

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

ДИ: 0,66-0,95 ($p=0,0129$), сладостей — ОШ=0,86, 95% ДИ: 0,76-0,99 ($p=0,0296$), а также молочных продуктов с высоким содержанием жира: сливок/сметаны — ОШ=0,86, 95% ДИ: 0,76-0,98 ($p=0,0306$) и сыра — ОШ=0,84, 95% ДИ: 0,74-0,97 ($p=0,0198$). Среди женщин в аналогичной группе, в ежедневном потреблении отмечается увеличение овощей и фруктов — ОШ=1,19, 95% ДИ: 1,09-1,29 ($p=0,0002$) и снижение потребления сладостей — ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,75-0,88 ($p=0,0001$) и мясоколбасных изделий — ОШ=0,86, 95% ДИ: 0,77-0,95 ($p=0,0034$).

Мужчины и женщины с ССЗ реже используют животные жиры в приготовлении пищи и реже потребляют продукты глубокой переработки, в частности, мясоколбасные изделия. В рационе мужчин с ССЗ наблюдается редукция потребления соли в рационе, отмечаемая в снижении потребления солений и маринадов, в отличие от женщин с ССЗ (таблица 1).

Различий в употреблении алкогольных напитков среди мужчин с ССЗ и лиц без ССЗ отмечается немного. Число употребляющих пиво среди лиц с ССЗ меньше, чем среди здоровых, однако ча-

Таблица 2

Распределение респондентов по категориям потребления алкогольной продукции

Категории потребления алкоголя	Мужчины					Женщины				
	Нет заболевания		Есть заболевание		p	Нет заболевания		Есть заболевание		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Сердечно-сосудистые заболевания										
НУ	745	15,0	280	18,8	0,0005	1484	20,9	1003	29,8	<0,0001
МП	3115	62,8	905	60,8	0,155	5036	70,9	2173	64,5	<0,0001
УП	776	15,6	207	13,9	0,1002	437	6,2	138	4,1	<0,0001
ВП	323	6,5	97	6,5	0,9989	142	2,0	56	1,7	0,2348
Инфаркт миокарда										
НУ	1056	15,9	69	24,5	0,0001	2708	24,0	79	51,0	<0,0001
МП	4121	61,9	175	62,1	0,9514	7740	68,6	73	47,1	<0,0001
УП	1035	15,5	25	8,9	0,0023	616	5,5	2	1,3	0,0226
ВП	448	6,7	13	4,6	0,162	218	1,9	1	0,6	0,2455
Мозговой инсульт										
НУ	1084	16,0	41	24,7	0,0027	2683	24,0	103	41,4	<0,0001
МП	4188	61,9	106	63,9	0,6012	7687	68,7	133	53,4	<0,0001
УП	1046	15,5	12	7,2	0,0036	609	5,4	11	4,4	0,4809
ВП	452	6,7	7	4,2	0,2079	216	1,9	2	0,8	0,1985
Сахарный диабет										
НУ	1084	16,0	41	24,7	0,0027	2683	24,0	103	41,4	<0,0001
МП	4188	61,9	106	63,9	0,6012	7687	68,7	133	53,4	<0,0001
УП	1046	15,5	12	7,2	0,0036	609	5,4	11	4,4	0,4809
ВП	452	6,7	7	4,2	0,2079	216	1,9	2	0,8	0,1985

Примечание: ВП — высокое потребление, МП — малое потребление, НУ — не употребляющие алкоголь, УП — умеренное потребление.

стота потребления сухих вин и крепких спиртных напитков более высокая, но при этом отмечается более низкое количество разового потребления последних (таблица 2). Среди женщин с ССЗ, в отличие от аналогичной группы мужчин, наблюдается уменьшение потребления спиртных напитков по сравнению с женщинами без ССЗ по всем видам алкогольной продукции, также снижается доля лиц, употребляющих алкогольную продукцию (таблицы 2, 3).

Мужчины с НУ алкоголя имеют более низкий риск развития ССЗ, в отличие от потребляющих спиртные напитки — ОШ=0,76, 95% ДИ: 0,66-0,89 ($p=0,0005$), для группы с МП снижение риска менее выражено — ОШ=0,82, 95% ДИ: 0,69-0,96 ($p=0,0163$). У женщин, НУ алкоголь, риск развития ССЗ также ниже — ОШ=0,62, 95% ДИ: 0,57-0,68 ($p<0,0001$), для группы МП — ОШ=0,73, 95% ДИ: 0,66-0,81 ($p<0,0001$) и для лиц с УП — ОШ=0,67, 95% ДИ: 0,54-0,84 ($p=0,0004$).

ИМ. Мужчины с ИМ в анамнезе, по сравнению с лицами без него, реже включают в ежедневный рацион сладости — ОШ=0,62, 95% ДИ: 0,48-0,81 ($p=0,0004$), чаще используют крупы — ОШ=1,31, 95% ДИ: 1,02-1,67 ($p=0,0332$) и фрукты/овощи — ОШ=1,46, 95% ДИ: 1,13-1,89 ($p=0,0035$). Отмечается тенденция к выбору молочных продуктов с низким содержанием жира и обезжиренных —

ОШ=2,44, 95% ДИ: 1,3-4,58 ($p=0,0057$). Мужчины, перенесшие ИМ, чаще были привержены к рациону ЗП — ОШ=3,65, 95% ДИ: 1,68-7,94 ($p=0,0011$) и кардиопротективному типу питания — ОШ=1,73, 95% ДИ: 1,22-2,43 ($p=0,0019$), чем лица, не имеющие ИМ в анамнезе.

Снижение потребления алкоголя у лиц с ИМ в сравнении с мужчинами без ИМ, отмечается лишь по количеству потребления пива, тогда как в отношении шампанского и водки/коньяка наблюдается лишь уменьшение разовых порций без изменения недельного количества спиртного (таблица 3). В целом, среди мужчин с ИМ число употребляющих алкогольные напитки меньше, чем среди лиц без ИМ (таблица 2). Риск ИМ среди не употребляющих алкоголь (НУ) составил — ОШ=0,58, 95% ДИ: 0,44-0,77 ($p<0,0001$, для лиц с МП — ОШ=0,73, 95% ДИ: 0,54-0,98 ($p=0,0386$) и ОШ=0,52, 95% ДИ: 0,32-0,84 ($p=0,0075$) — в группе УП.

У женщин с ИМ в сравнении с мужчинами аналогичной группы, различий в рационе наблюдается меньше. Женщины с ИМ реже ежедневно потребляют кондитерские изделия — ОШ=0,7, 95% ДИ: 0,5-0,98 ($p=0,0378$), реже и в меньшем количестве употребляют пиво, сухие вина и крепкие напитки (таблица 3), среди них в 2 раза выше доля лиц, которые НУ (таблица 2). Риск ИМ для

Таблица 3

Уровни потребления алкогольных напитков респондентами

	Мужчины				Женщины			
	ССЗ				ССЗ			
	Нет ССЗ, n=4959	ССЗ, n=1489	р	Нет ССЗ, n=7099	ССЗ, n=3370	р		
	n	95% ДИ	95% ДИ	n	95% ДИ	95% ДИ		
Пиво								
% употребляющих	55,17	45,74	<0,0001	33,12	24,66	<0,0001		
Частота потребления, раз/нед.	1,05	1,00-1,10	0,2374	0,492	0,494	0,43-0,55		
Количество за 1 прием, мл	995,53	930,51-1060,54	0,4962	636,543	550,011	517,05-582,97		
Количество за нед., мл	1043,89	970,84-1116,95	0,6998	355,760	314,594	258,62-370,57		
Сухие вина, шампанское								
% употребляющих	35,21	35,46	0,8587	55,80	48,16	<0,0001		
Частота потребления, раз/нед.	0,359	0,33-0,39	0,0128	0,276	0,249	0,23-0,27		
Количество за 1 прием, мл	299,007	288,29-309,72	0,4325	243,342	224,166	216,94-231,40		
Количество за нед., мл	108,377	98,03-118,72	0,0722	72,388	58,269	53,25-63,29		
Водка, коньяк, другие крепкие напитки								
% употребляющих	68,32	65,368	0,0562	38,99	37,66	0,1896		
Частота потребления, раз/нед.	0,571	0,55-0,60	0,0004	0,293	0,309	0,27-0,34		
Количество за 1 прием, мл	243,314	237,02-249,61	0,0013	146,002	133,281	127,27-139,29		
Количество за нед., мл	135,446	128,77-142,12	0,3693	44,977	41,560	36,70-46,42		
ИМ								
Нет ИМ, n=6660	ИМ, n=282	р	Нет ИМ, n=11282	ИМ, n=155	р			
	n	95% ДИ	95% ДИ	n	95% ДИ	95% ДИ		
Пиво								
% употребляющих	53,29	37,23	<0,0001	30,21	13,55	<0,0001		
Частота потребления, раз/нед.	1,041	1,00-1,08	0,1018	0,490	0,384	0,20-0,57		
Количество за 1 прием, мл	1018,448	949,66-1087,24	0,0225	614,625	468,131	193,68-742,58		
Количество за нед., мл	1038,919	973,28-1104,56	0,0220	346,101	189,438	87,19-291,69		
Сухие вина, шампанское								
% употребляющих	35,44	30,14	0,0683	53,17	33,55	<0,0001		
Частота потребления, раз/нед.	0,368	0,34-0,39	0,5805	0,267	0,153	0,11-0,20		
Количество за 1 прием, мл	300,435	291,01-309,86	0,0011	237,729	177,692	148,53-206,86		
Количество за нед., мл	112,710	102,93-122,49	0,5007	67,564	30,753	19,68-41,83		
Водка, коньяк, другие крепкие напитки								
% употребляющих	67,85	58,16	0,0007	38,75	22,58	<0,0001		
Частота потребления, раз/нед.	0,600	0,58-0,62	0,0392	0,293	0,470	0,07-0,87		
Количество за 1 прием, мл	240,944	235,55-246,34	0,0002	141,781	109,252	76,82-141,69		
Количество за нед., мл	138,480	132,62-144,34	0,8828	43,341	46,282	6,23-86,33		

Таблица 3. Продолжение

	Мужчины				Женщины			
	МИ				МИ			
	Нет МИ, n=6770	МИ, n=166	р	Нет МИ, n=11195	МИ, n=249			
	n	95% ДИ	95% ДИ	n	95% ДИ	n	95% ДИ	95% ДИ
Пиво								
% употребляющих	52,90	43,37	0,0152	30,14	22,89			0,0136
Частота потребления, раз/нед.	1,046	1,00-1,09	0,0944	0,491	0,47-0,51	0,371	0,29-0,45	0,1000
Количество за 1 прием, мл	1013,977	945,75-1082,20	0,6222	615,824	577,81-653,84	511,964	431,14-592,79	0,4376
Количество за нед., мл	1041,228	975,42-1107,03	0,3013	347,662	307,10-388,22	194,481	144,80-244,17	0,0490
Сухие вина, шампанское								
% употребляющих	35,33	33,13	0,5579	53,31	36,14			<0,0001
Частота потребления, раз/нед.	0,370	0,34-0,40	0,0225	0,266	0,25-0,28	0,280	0,12-0,44	0,0161
Количество за 1 прием, мл	300,853	291,13-310,57	0,0563	237,010	233,03-240,99	254,804	172,71-336,89	0,0637
Количество за нед., мл	113,785	103,66-123,91	0,5677	67,412	63,65-71,18	59,106	27,10-91,11	0,0365
Водка, коньяк, другие крепкие напитки								
% употребляющих	67,81	52,41	<0,0001	38,65	33,33			0,0881
Частота потребления, раз/нед.	0,608	0,58-0,63	0,0699	0,291	0,28-0,31	0,407	0,24-0,58	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	240,058	234,71-245,41	0,0039	141,588	137,98-145,20	134,179	111,96-156,40	0,6938
Количество за нед., мл	138,893	133,06-144,73	0,1067	43,227	40,47-45,98	47,936	35,90-59,98	0,0370
СД								
Нет СД, n=6662	СД, n=253	р	Нет СД, n=10801	СД, n=644	р			
n	95% ДИ	95% ДИ	n	95% ДИ	95% ДИ	n	95% ДИ	95% ДИ
Пиво								
% употребляющих	53,36	37,94	<0,0001	30,66	18,94			<0,0001
Частота потребления, раз/нед.	1,05	1,00-1,09	0,1474	0,492	0,47-0,51	0,392	0,27-0,51	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	1000,23	939,69-1060,76	0,9624	617,028	578,43-655,63	444,654	376,18-513,13	<0,0001
Количество за нед., мл	1031,9	970,91-1092,93	0,1239	348,750	307,51-389,99	190,953	131,02-250,89	<0,0001
Сухие вина, шампанское								
% употребляющих	35,47	37,94	0,1	53,47	43,01			<0,0001
Частота потребления, раз/нед.	0,372	0,34-0,40	0,2504	0,269	0,26-0,28	0,236	0,16-0,31	<0,0001
Количество за 1 прием, мл	301,170	291,43-310,91	0,0096	238,601	234,36-242,84	205,220	191,21-219,23	<0,0001
Количество за нед., мл	115,841	105,48-126,20	0,0848	67,961	64,13-71,79	53,088	36,52-69,66	<0,0001
Водка, коньяк, другие крепкие напитки								
% употребляющих	67,61	60,87	0,0249	38,59	38,51			0,9678
Частота потребления, раз/нед.	0,604	0,58-0,63	0,0072	0,295	0,28-0,31	0,332	0,24-0,43	0,7223
Количество за 1 прием, мл	240,754	235,35-246,16	<0,0001	142,403	138,75-146,06	122,372	108,43-136,32	0,0006
Количество за нед., мл	138,978	133,04-144,92	0,8961	43,711	40,90-46,53	40,065	29,97-50,16	0,0408

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УП — умеренное потребление.

НУ женщин составил ОШ=0,3, 95% ДИ: 0,22-0,42 ($p<0,0001$), для лиц с МП — ОШ=0,43, 95% ДИ: 0,31-0,6 ($p<0,0001$) и ОШ=0,23, 95% ДИ: 0,06-0,97 ($p=0,045$) — в группе УП.

МИ. Достоверных различий в характере питания лиц с МИ в анамнезе не отмечено, как среди мужчин, так и среди женщин, в сравнении с лицами, не имеющими такого анамнеза, за исключением избыточного потребления соли, которое в группе женщин с МИ было ниже — ОШ=0,71, 95% ДИ: 0,55-0,91 ($p=0,0075$). В отношении потребления алкоголя прослеживаются отличия от лиц без МИ в анамнезе, в большей степени наблюдаемые у женщин. Так, среди мужчин с МИ меньше доля лиц, употребляющих пиво и крепкие спиртные напитки, по последним отмечено и меньшее количество разового потребления (таблица 3). Женщины с МИ в анамнезе реже употребляют пиво, вино и крепкие напитки, также среди них ниже количество недельного употребления вина и водки/коньяка (таблица 3). Среди лиц с МИ без половых различий больше лиц НУ, чем среди здоровых (таблица 2).

Риск МИ для НУ спиртные напитки мужчин составил — ОШ=0,58, 95% ДИ: 0,41-0,83 ($p=0,003$) и ОШ=0,4, 95% ДИ: 0,21-0,78 ($p=0,0072$) — в группе УП. Для НУ женщин риск МИ составил — ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,35-0,58 ($p<0,0001$) и ОШ=0,56, 95% ДИ: 0,43-0,74 ($p<0,0001$) — для группы МП.

СД. В рационе лиц с СД, как среди мужчин, так и среди женщин, отмечается более высокое потребление овощей/фруктов и более низкое — кондитерских изделий/сладостей (таблица 1). Мужчины с СД также снижают потребление переработанной продукции (колбасных изделий, мясных деликатесов) в сравнении с мужчинами без СД. В рационе же женщин с СД изменения не ограничиваются только фруктово-овощным компонентом и продуктами с добавленным сахаром, наблюдается и более высокое потребление птицы (таблица 1), а также модификация потребления молочной продукции, выражаемая в снижении потребления продуктов с высоким содержанием жира (сыр, сливки, сметана) и увеличения в рационе доли творога (таблица 1). Молочные продукты низкой жирности и обезжиренные более чем в 2 раза чаще присутствуют в рационе мужчин и женщин с СД, по сравнению со здоровыми, также они чаще привержены рациону ЗП, а женщины с СД еще и к кардиопротективному типу питания (таблица 1).

Достоверных изменений в потреблении красного мяса, рыбопродукции, круп, бобовых и соевых у мужчин и женщин с СД не прослеживаются, их уровень потребления не отличается от россиян, не имеющих СД (таблица 1).

Мужчин с СД, не употребляющих алкоголь и категории УП, достоверно больше, чем анало-

гичных среди лиц без СД (таблица 3). Среди мужчин с СД в сравнении с лицами без СД отмечается более низкий процент лиц, употребляющих пиво и крепкие спиртные напитки (таблица 2). Однако достоверно меньшее количество потребления отмечается только в отношении водки/коньяка и разового количества сухого вина. Риск СД для мужчин НУ составил ОШ=0,66, 95% ДИ: 0,48-0,89 ($p=0,0061$) и ОШ=0,58, 95% ДИ: 0,36-0,95 ($p=0,0317$) — для мужчин с УП.

Доля женщин с СД достоверно ниже во всех категориях употребления алкоголя, за исключением группы “ВП” (таблица 3), также среди них по сравнению с лицами без СД, меньше как употребляющих пиво и сухое вино, так и их разового и недельного количества, отмечается и меньшее потребление крепких спиртных напитков (таблица 2). Риск развития СД среди женщин НУ составил — ОШ=0,62, 95% ДИ: 0,52-0,73 ($p<0,0001$) и ОШ=0,84, 95% ДИ 0,7-1,0 ($p=0,0499$) — в группе МП.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что по характеру питания лица с ССЗ, ИМ и СД значимо отличаются от здоровых россиян. Различия отмечаются в уровне потребления рацион-формирующих продуктов, которые по-разному проявлены в питании мужчин и женщин. Без гендерных отличий в рационе лиц с ССЗ и СД наблюдается увеличение потребления овощей и фруктов, снижение потребления колбасных и кондитерских изделий, а также предпочтения в выборе низкожировой и обезжиренной молочной продукции. В питании женщин с ССЗ и СД прослеживаются изменения в виде более высокого потребления птицы и рыбы, которые нехарактерны для мужчин, имеющих данные заболевания. В целом, изменения в рационе лиц с ССЗ и СД выражаются в увеличении потребления продуктов растительных и снижении продуктов животного происхождения. Следует отметить, что наиболее выраженные отличия прослеживаются в рационе у лиц с СД и затрагивают большой ассортимент продуктов, тогда как в рационе лиц с МИ изменения минимальны.

Данные настоящего исследования демонстрируют более высокую приверженность среди лиц с ИМ, СД к рациону ЗП и кардиопротективному типу питания, чаще это отмечается среди мужчин. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными исследования ЭССЕ-РФ по анализу привычек питания лиц с АГ, демонстрирующие также более высокую приверженность к здоровому и кардиопротективному питанию среди мужчин с АГ, регулярно принимающих лекарственную терапию [10]. Основываясь на этих результатах, можно заключить, что мужчины, страдающие заболева-

ниями, прогноз которых может быть улучшен при коррекции привычек питания, изменяют рацион в сторону оздоровления чаще женщины, имеющих аналогичные заболевания. Следует отметить, что в общей популяции россиян, женщины отличаются имеют более протективный характер питания, чем мужчины [11], однако появление алиментарно-зависимого заболевания меняет ситуацию. Среди мужчин с ССЗ и СД отмечается более высокая приверженность к оздоровительным стилям питания, чем среди женщин с аналогичными заболеваниями в анамнезе.

Следует отметить, что результаты, подобные полученным в настоящей работе, уже демонстрировались в российских и международных исследованиях; лица с ССЗ и СД имеют более протективные пищевые привычки, чем здоровые лица в общей популяции [5, 6, 12-14]. Результаты аналогичных исследований также отражают снижение в рационе у лиц с ССЗ и СД потребления сахара и продуктов его содержащих, переработанной продукции, молочных продуктов высокой жирности и ограничение соли при увеличении доли овощей, фруктов и круп.

Что касается употребления алкогольных напитков, то у лиц с ССЗ и СД оно достоверно снижается, однако сохраняется их присутствие в рационе. И хотя доля лиц, НУ, выше среди пациентов с ССЗ и СД по сравнению с лицами, не страдающими данными заболеваниями; стоит обратить внимание, что это происходит за счет изменения отношения к алкоголю лиц и так с “относительно безопасным” уровнем потребления: из категорий МП у женщин и УП у мужчин, тогда как достоверного снижения числа лиц в категории ВП не наблюдается.

Обращает на себя внимание, что в рационе лиц, имеющих МИ в анамнезе, по сравнению со

здоровыми отмечаются единичные изменения в питании только у женщин в виде снижения избыточного потребления соли и совсем отсутствуют у мужчин. Тот факт, что в питании лиц с ССЗ и СД прослеживаются выраженные изменения, а среди лиц, перенесших МИ, их нет, может свидетельствовать об отсутствии информированности лиц с МИ о необходимости должной коррекции рациона. Можно предположить, что медицинские специалисты более внимательны к вопросам модификации рациона питания у пациентов с ССЗ и СД и мотивируют пациентов этой категории на коррекцию пищевых привычек более успешно.

Заключение

Следует отметить, что лица, имеющие в анамнезе ССЗ и СД, имеют более здоровый профиль питания, чем мужчины и женщины, не страдающие этими заболеваниями. Возможно, это косвенная оценка высокой степени лечебно-профилактического континуума врачей и пациентов, состоящего из высокой мотивации самих пациентов к улучшению контроля за заболеванием через модификацию рациона питания в сторону оздоровления и готовности, и компетентности врачей в вопросах коррекции привычек питания у данной категории пациентов. Однако вопросы консультирования по ЗП необходимо внедрять и среди пациентов, перенесших МИ, что значительно улучшило бы качество жизни их и прогноз. Целесообразным представляется и дополнение объема консультирования вопросами ответственного отношения к потреблению алкоголя.

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

Литература/References

1. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. 2014. ISBN: 978-92-4-450623-3.
2. Official site of the World Health Organization. Malnutrition. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (от 2.07.2021).
3. European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020. World Health Organization, 2012, 77 p. ISBN: 978-92-890-0286-8. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/178163/E96726.pdf (от 2.07.2021).
4. Official site of the World Health Organization. Alcohol use. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics/q-and-a-how-can-i-drink-alcohol-safely> (от 30.06.2021).
5. Maksimov SA, Tabakaev MV, Danilchenko YaV, et al. Dietary patterns and cardiovascular health of the population (ESSE-RF) study in the Kemerovo region. Hygiene and sanitation. 2017;96:585-9. (In Russ.) Максимов С.А., Табакаев М.В., Данильченко Я.И. и др. Стереотипы пищевого поведения и состояние сердечно-сосудистой системы. Гигиена и санитария. 2017;96:585-9. doi:10.18821/0016-9900-2017-96-6-585-589.
6. Kuntsevich AK, Mustafina SV, Malyutina SK, et al. Population study of nutrition of the urban population with type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2015;18(4):59-65. (In Russ.) Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Малюткина С.К. и др. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015;18(4):59-65. doi:10.14341/DM7174.
7. Nauchno-organizatsionnyy komitet. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (esse-rf). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 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.
8. Technical regulations of the Customs Union “Food products in terms of labeling” (TR 022/2011). (In Russ.) Технический ре-

- гламент Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки" (ТР 022/2011).
9. Official website of the World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (02.07.2021).
 10. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2570. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(5):2570. doi:10.15829/1728-8800-2020-2570.
 11. 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. *Russian Journal of Cardiology*. 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.
 12. Archer SL, Greenlund KJ, Valdez R, et al. Differences in food habits and cardiovascular disease risk factors among Native Americans with and without diabetes: the Inter-Tribal Heart Project. *Public Health Nutr*. 2004;7(8):1025-32. doi:10.1079/PHN2004639.
 13. Ponte da Silva B, Neutzling MB, Camey S, et al. Dietary patterns and hypertension: a population-based study with women from Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(5):961-71. doi:10.1590/0102-311x00146312.
 14. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study (I). Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(3):108-14. doi:10.1159/000012831.

Нерациональное питание в ассоциации с абдоминальным ожирением как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования ЭССЕ-РФ2 в Омском регионе

Викторова И. А., Моисеева М. В., Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г., Ливзан М. А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Омск, Россия

Цель. Сравнение пищевых приоритетов населения Омского региона при наличии и отсутствии абдоминального ожирения (АО), в т.ч. в гендерном аспекте.

Материал и методы. В рамках российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование) на репрезентативной выборке населения г. Омска и области в возрасте 25-64 лет ($n=1648$) анкетным методом были оценены пищевые привычки в отношении потребления 21 группы пищевых продуктов. Проведено сравнение пищевых привычек у населения Омского региона в группах омичей с АО ($n=936$) и без АО ($n=712$).

Результаты. Недостаточное потребление овощей и фруктов в рационе омичей практически не различается в группах с наличием или отсутствием АО. В гендерном аспекте недостаточное потребление фруктов более характерно как для мужчин без АО, так и для женщин без АО. Можно предположить, что омичи с АО, особенно женщины, несколько чаще вводят в свой рацион фрукты ($p=0,09$). Омичи с АО ограничивают себя от ежедневного потребления мяса как мужчины ($p=0,05$), так и женщины ($p=0,045$), и чаще еженедельно потребляют рыбу по сравнению с лицами без АО, преимущественно это относится к женщинам, т.к. женщины с АО в отличие от женщин без АО значительно реже имеют недостаток в потреблении рыбы ($p=0,0001$). Мужчины с АО значительно чаще ежедневно и еженедельно вводят в рацион морепродукты ($p=0,001$) в отличие от женщин с АО, которые наоборот, ограничивают ежедневное и еженедельное потребление морепродуктов. Ежедневное потребление молока значительно реже имеет место в группе лиц с АО, но только за счёт мужчин с АО ($p=0,0001$), а не женщин. Кефир и простокваша, напротив, чаще потребляются в группе с АО как ежедневно, так и еженедельно. Омичи с АО реже вводят в ежедневный рацион йогурт, преимущественно за счёт женщин с АО ($p=0,02$), которые от него чаще отказываются. Избыточное потребление макаронных изделий более характерно в рационе лиц без АО ($p=0,0001$), причем за счёт мужчин ($p=0,001$). Омичи с АО чаще исключают потребление сладостей и кондитерских изделий; в ежедневном рационе они значительно реже представлены у лиц с АО ($p=0,0001$), особенно у мужчин с АО ($p=0,0001$). Респонденты с АО ежедневно потребляют солений в 1,4 раза

чаще по сравнению с группой без АО, причем преимущественно за счёт мужчин ($p=0,03$).

Заключение. Наличие АО несколько изменило пищевые привычки омичей — произошло ограничение в употреблении макаронных изделий, сладостей и кондитерских изделий, но отмечено повышенное потребление солений и досаливание пищи, что требует целевой профилактической работы с учетом выявленных гендерных пищевых приоритетов в зависимости от наличия АО.

Ключевые слова: пищевые привычки взрослого населения, характер питания, абдоминальное ожирение, нерациональное питание, ЭССЕ-РФ2.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность заместителю министра здравоохранения Омской области в 2017г М.Б. Костенко, начальнику отдела организации оказания первичной медико-санитарной помощи Минздрава Омской области Л.В. Елисеевой, начальнику отдела организации оказания специализированной медицинской помощи Минздрава Омской области Ю.А. Мартынову, главному врачу Омской ЦРБ С.Н. Орлову, главному врачу ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова в 2017г Г.Ф. Соболеву, зам. главного врача по поликлинике ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова Н.В. Дмитриевой, зав. иммунологической лабораторией ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова Л.И. Вторушиной, зав. биохимической лабораторией ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова Е.А. Скворцовой, заместителю главного врача городской поликлиники № 4 в 2017г Е.В. Усачевой, главному врачу городской поликлиники № 11 И.С. Кузаковой за помощь в организации и содействие в проведении исследования.

Поступила 30/06-2021

Рецензия получена 11/07-2021

Принята к публикации 30/07-2021



Для цитирования: Викторова И. А., Моисеева М. В., Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г., Ливзан М. А. Нерациональное питание в ассоциации с абдоминальным ожирением как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования ЭССЕ-РФ2 в Омском регионе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2971. doi:10.15829/1728-8800-2021-2971

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vic-inna@mail.ru

Тел.: +7 (906) 990-09-07

[Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Министерства здравоохранения Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Моисеева М. В. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3458-9346, Стасенко В. Л. — д.м.н., профессор, декан медико-профилактического факультета, зав. кафедрой эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-3164-8734, Ширлина Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-3523-9997, Ливзан М. А. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа, ORCID: 0000-0002-6581-7017].

Unhealthy diet in association with abdominal obesity as risk factors for cardiovascular disease: data from the ESSE-RF2 study in the Omsk region

Viktorova I. A., Moiseeva M. V., Stasenko V. L., Shirlina N. G., Livzan M. A.
Omsk State Medical University. Omsk, Russia

Aim. To compare dietary patterns of the Omsk region male and female representatives with and without abdominal obesity (AO).

Material and methods. Within the second study of Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF2) using a representative sample of Omsk region population aged 25-64 years (n=1648), dietary habits, including 21 food groups, were assessed by the questionnaire method. Eating habits of Omsk region representatives with (n=936) and without AO (n=712) were compared.

Results. Insufficient consumption of vegetables and fruits practically does not differ in those with or without AO. Depending on sex, insufficient fruit consumption is more typical for both men and women without AO. In addition, there is insignificant increase of fruit consumption in AO people, especially women (p=0,09). Both men (p=0,05) and women (p=0,045) are less likely to consume meat daily but more often consume fish weekly compared to those without AO. This mainly applies to women, because women with AO, in contrast to those without AO, are significantly less likely to consume insufficient amount of fish (p=0,0001). Compared to women with, men with AO significantly more often daily and weekly consume seafood (p=0,001). Daily milk consumption is much less common in individuals with AO, but only at the expense of men with AO (p=0,0001). Kefir and yogurt, on the contrary, are more often consumed in patients with AO both daily and weekly. Omsk people with AO are less likely to introduce yogurt into their daily diet, mainly at the expense of women with AO (p=0,02). Excessive consumption of pasta is more typical for persons without AO (p=0,0001), and by means of men (p=0,001). Omsk residents with AO more often exclude the sweets and confectionery from diet. In the daily diet, they are much less common in individuals with AO (p=0,0001), especially in men with AO (p=0,0001). The respondents with AO daily consume pickles 1,4 times more often compared with those without AO, and mainly by means of men (p=0,03).

Conclusion. Presence of AO somewhat changed the dietary habits of Omsk residents. AO patients are less likely to consume pasta, sweets and confectionery products, but more likely to eat pickles and to add more salt to cooked food, which requires targeted preventive measures, taking into account the identified sex priorities, depending on AO presence.

Keywords: dietary habits of the adult population, dietary patterns, abdominal obesity, unhealthy diet, ESSE-RF2.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The team of authors is deeply grateful to the Deputy Minister of Health of the in 2017 M. B. Kostenko, the head of primary healthcare organization department of the Omsk Oblast Ministry Health L. V. Eliseeva, the head of specialized healthcare organization department of the Omsk Oblast Ministry Health Yu. A. Martynov, Chief Medical Officer of the Omsk Central Regional Hospital S. N. Orlov, Chief Medical Officer of the A. N. Kabanov City Clinical Hospital № 1 in 2017 G. F. Sobolev, Deputy Chief Medical Officer of the A. N. Kabanov City Clinical Hospital № 1 polyclinic N. V. Dmitrieva, the head of Clinical Immunology Laboratory of the A. N. Kabanov City Clinical Hospital № 1 L. I. Vtorushina, the head of Biochemical Laboratory of the A. N. Kabanov City Clinical Hospital № 1 E. A. Skvortsova, Deputy Chief Medical Officer of the city polyclinic № 4 in 2017 E. V. Usacheva, Chief Medical Officer of the city polyclinic № 11 I. S. Kuzakova for help in managing the study.

Viktorova I. A.* ORCID: 0000-0001-8728-2722, Moiseeva M. V. ORCID: 0000-0003-3458-9346, Stasenko V. L. ORCID: 0000-0003-3164-8734, Shirlina N. G. ORCID: 0000-0003-3523-9997, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017.

*Corresponding author:
vic-inna@mail.ru

Received: 30/06-2021

Revision Received: 11/07-2021

Accepted: 30/07-2021

For citation: Viktorova I. A., Moiseeva M. V., Stasenko V. L., Shirlina N. G., Livzan M. A. Unhealthy diet in association with abdominal obesity as risk factors for cardiovascular disease: data from the ESSE-RF2 study in the Omsk region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2971. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2971

АО — абдоминальное ожирение, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ2 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование.

Абдоминальное ожирение (АО) в настоящее время представляет одну из приоритетных и социально-значимых проблем медицины в связи с тем, что предопределяет возникновение большинства хронических неинфекционных заболеваний [1]. Все заметнее прослеживается сопряженность наличия АО и показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также общей смертности населения [1]. Поскольку в клинической практике для диагностики АО используется простой антропометрический показатель в виде окружности талии, выявить этот фактор риска (ФР) ССЗ можно достаточно просто и точно. В современных

рекомендациях [1] окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин связывают с повышенным риском развития ССЗ.

Для повышения эффективности профилактической работы по борьбе с АО как ФР ССЗ важно оценить и сравнить пищевые приоритеты лиц, страдающих АО, и без него.

В нашей предыдущей публикации [2] представлены данные, показавшие, что структура питания омичей по многим позициям отличается от общероссийских. У омичей выявлены негативные пищевые привычки в отношении развития ССЗ: недостаток потребления свежих овощей, фруктов, ягод,

рыбы, морепродуктов, бобовых и орехов. Омичи, страдающие ССЗ, к сожалению, не меняют свой рацион питания в пользу более частого включения кардиопротективных продуктов (свежие овощи и фрукты, рыба, морепродукты, бобовые, орехи) и снижения частоты досаливания приготовленной пищи, хотя значимо чаще отказываются от мясколбасных изделий, солений, маринадов, уменьшают потребление сладостей, кондитерских изделий и макарон, увеличивают потребление круп.

Поскольку АО — значимый ФР ССЗ, напрямую связанный с питанием и зависящий от него, логичной является оценка пищевых приоритетов в группах лиц с АО и без него для целенаправленной коррекции выявленных пищевых привычек.

Цель работы — сравнение пищевых приоритетов населения Омского региона при наличии и отсутствии АО, в т.ч. в гендерном аспекте.

Материал и методы

В 2017г в рамках российского многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование) было проведено обследование населения Омской области 25-64 лет (случайная выборка, $n=1648$). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Отклик в Омском регионе составил 84%. Подробная информация о критериях формирования выборки, организации исследования, отклике и причинах отказа населения от участия в исследовании, была опубликована ранее [3, 4]. Также опубликованы данные о распространенности ФР ССЗ в Омском регионе у лиц с диагностированными ССЗ и без таковых [5], структуре питания омичей и нерациональном питании в ассоциации с ССЗ [2].

Сбор информации проведен анкетным методом по вопроснику, включавшему модули о заболеваниях, здоровье, качестве жизни, физической активности и пищевых привычках [6]. Последний позволил получить представление о потреблении 21 группы пищевых продуктов, относящихся к кардиопротективному типу питания — рыба, птица без кожи, морепродукты, сырые овощи, кроме картофеля, фрукты, ягоды, орехи, бобовые, и, напротив, продукты, потребление которых связано с повышенным риском возникновения и прогрессирования ССЗ — красное мясо, мясколбасные изделия — сардельки, колбасы, сосиски, карбонаты, балык, шейка и др., соления и маринованные продукты, кондитерские изделия и сладости. Предусматривались 4 критерия оценки частоты потребления продуктов — “не употребляю/редко”; “1-2 раза/мес.”; “1-2 раза/нед.” и “ежедневно/почти ежедневно”. Чтобы оценить особенности пищевых привычек в ассоциации с АО как высокого ФР ССЗ, выборка была разделена на две группы: с наличием АО: окружность талии — мужчины ≥ 94 см, женщины ≥ 80 см ($n=936$); и без АО ($n=712$). Сведения о наличии АО собирались исследователем с помощью измерения у респондента окружности талии сантиметровой лентой.

В качестве критериев оценки адекватности уровня потребления и соответствия рациону здорового питания использовались рекомендации экспертов Всемирной ор-

ганизации здравоохранения [7], приказ Министерства здравоохранения РФ № 614 от 19.08.2016 г [8] и Междисциплинарные клинические рекомендации “Лечение ожирения и коморбидных заболеваний” от 2021г [1]. Потребление соли на уровне >5 г/сут. повышает неблагоприятные исходы у лиц с ССЗ [7]. Учитывая, что большая часть продуктов питания уже содержит значительное количество соли (хлеб, сыр, мясколбасные изделия и др.), досаливание приготовленной пищи ассоциируется с повышенным риском АО и ССЗ, включая артериальную гипертензию и инсульт [7]. Потребление добавленного сахара в виде варенья (джема) в количестве 25 г (≥ 6 ч. л.) рассматривалось как избыточное в аспекте прогрессирования АО [1, 7].

Избыточное потребление красного мяса (говядина, свинина, баранина и др.), а также мясколбасных изделий соотносилось с понятием “нездоровое питание” в том случае, если ответ респондента был положительным в графе “ежедневно/почти ежедневно”. Аналогичный критерий был принят и при оценке “нездорового потребления” макаронных изделий [1, 7, 8]. Недостаточным потреблением овощей (кроме картофеля), фруктов и ягод (свежих, сушеных, замороженных, консервированных) считалось отсутствие их в ежедневном рационе [1, 8]. Кардиопротективным считалось регулярное потребление рыбы и всех блюд из нее в количестве 1,8 кг/мес. (22 кг/год) [1, 7, 8], поэтому потребление <1 -2 раз/нед. оценивалось как недостаточное. В отношении морепродуктов норм потребления не существует, но известно, что некоторые морепродукты обладают кардиопротективными свойствами, поэтому оценивалось редкое включение их в рацион — 1-2 раза/мес. и реже. Поскольку потребление орехов является полезным для здоровья в количестве 14-75 г/сут. [1, 8], недостаточным потреблением орехов считалось 1-2 раза/мес. и реже. Молочные продукты (1-3 порции/день; 350-520 г/день) считаются основным источником животного белка и кальция [1, 9], ежедневное употребление молока соотносится с понятием “здоровое питание” [9]. Однако пищевые продукты с низким содержанием кальция, приготовленные из молока, такие как сливочный сыр, сливки и масло, не входят в группу здорового питания [1], их ежедневное потребление считалось избыточным. Оценка пищевых приоритетов проводилась в группах с АО и без АО отдельно у мужчин и у женщин по перечисленным выше критериям.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Анализ данных осуществлялся с использованием Microsoft Office Excel, WinPepi (v.11.65).

Результаты

Данные о структуре потребления 21 группы продуктов питания у пациентов Омского региона с и без АО представлены на рисунке 1. Известно, что основу здорового питания должны составлять продукты растительного происхождения — овощи, фрукты, зерновые, бобовые, орехи. Результаты исследования показали, что потребление этих продуктов населением региона является недостаточным и почти в 2 раза ниже, чем в целом по России [2]. При этом недостаточное потребление свежих

Нерациональное потребление пищевых продуктов омичами с АО в сравнении с лицами без АО и в группах мужчин и женщин с АО и без такового (всего n=1648)

Продукты	Лица без АО (n=712)			Лица с АО (n=936)			Сравнение групп с АО и без АО			Мужчины (n=742)			Женщины (n=906)			
	%	%		ОШ	ДИ	p	Без АО %	с АО %	ОШ	ДИ	p	Без АО %	с АО %	ОШ	ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Избыточное потребление красного мяса	23,8	18,1	0,708	0,557-0,9	0,006	24,5	18,6	0,701	0,492-0,998	0,05	23,7	17,8	0,699	0,501-0,977	0,045	
Недостаточное потребление рыбы	66,0	62,2	0,847	0,691-1,038	0,121	62,1	64,7	1,115	0,827-1,504	0,493	72,6	60,6	0,579	0,43-0,779	0,0001	
Потребление морепродуктов ≤1-2 раза/мес.	92,0	92,2	1,029	0,717-1,476	0,927	93,4	83,4	0,354	0,217-0,579	0,0001	93,2	97,7	3,165	1,572-6,372	0,001	
Потребление птицы ≤1-2 раза/мес.	7,6	8,4	1,123	0,783-1,611	0,584	7,4	6,8	0,933	0,533-1,632	0,887	8,1	9,4	1,182	0,725-1,928	0,543	
Избыточное потребление мясоколбасных изделий	19,3	18,8	0,972	0,758-1,246	0,849	22,9	24,6	1,098	0,783-1,540	0,605	15,7	15,2	0,972	0,666-1,418	0,923	
Избыточное потребление солений	5,9	8,3	1,45	0,983-2,139	0,069	7,9	12,9	1,741	1,074-2,821	0,03	3,7	5,4	1,475	0,747-2,914	0,329	
Недостаточное потребление круп	27,1	27,5	1,018	0,818-1,267	0,911	33,4	31,3	0,904	0,664-1,230	0,531	20,5	25,1	1,299	0,934-1,807	0,139	
Избыточное потребление макаронных изделий	16,3	10,4	0,594	0,445-0,793	0,0001	21,3	8,7	0,346	0,222-0,538	0,0001	10,9	11,5	1,065	0,69-1,645	0,826	
Недостаточное потребление овощей	61,3	60,4	0,964	0,790-1,177	0,722	61,8	65,8	1,184	0,877-1,599	0,285	62,6	57,0	0,797	0,603-1,054	0,120	
Недостаточное потребление фруктов	69,9	66,3	0,847	0,687-1,045	0,123	78,2	64,4	0,505	0,365-0,698	0,0001	62,3	56,4	0,78	0,59-1,032	0,090	
Недостаточное потребление бобовых	86,8	88,9	1,217	0,904-1,639	0,221	87,9	90,6	1,329	0,831-2,123	0,239	88,2	87,8	0,903	0,678-1,203	0,508	
Избыточное потребление сладостей	43,6	34,3	0,677	0,554-0,827	0,0001	51,6	36,2	0,161	0,116-0,222	0,0001	35,5	33,1	1,242	0,913-1,69	0,189	
Потребление молока ≤1-2 раза/нед.	60,1	65,2	1,242	1,015-1,519	0,039	46,3	86,5	2,407	1,652-3,506	0,0001	78,2	51,7	0,919	0,69-1,223	0,608	
Ежедневное или почти ежедневное потребление йогурта	9,4	6,0	0,613	0,424-0,886	0,01	9,5	7,0	0,709	0,416-1,207	0,23	9,6	5,4	0,536	0,319-0,899	0,02	
Недостаточное потребление орехов	82,5	86,0	1,063	0,805-1,403	0,671	85,7	87,3	1,138	0,746-1,736	0,591	87,3	85,2	0,836	0,562-1,253	0,424	

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

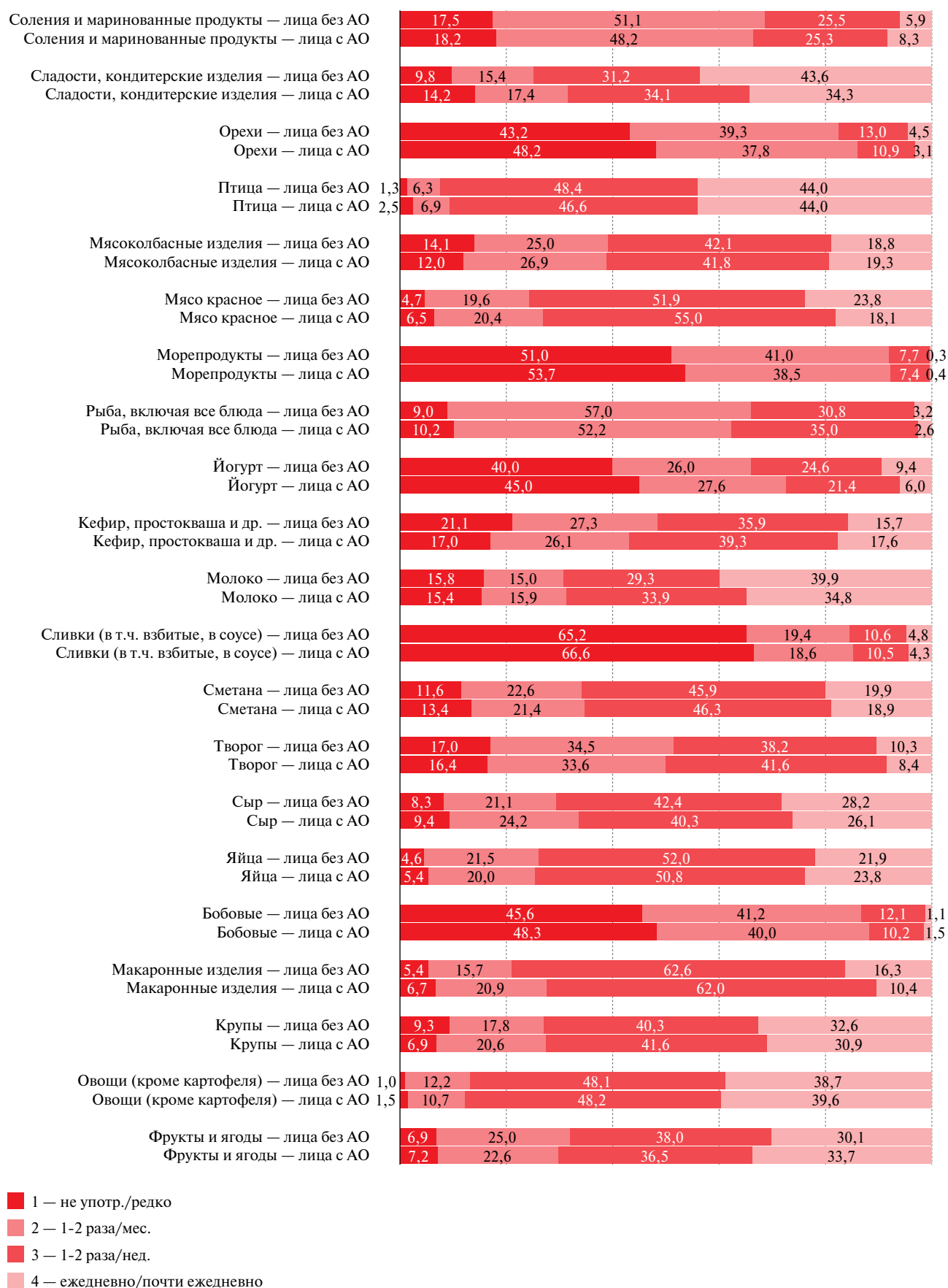


Рис. 1 Структура и частота потребления основных групп пищевых продуктов взрослым населением Омского региона по данным исследования ЭССЕ-РФ2 в группах без АО и с АО, в %.

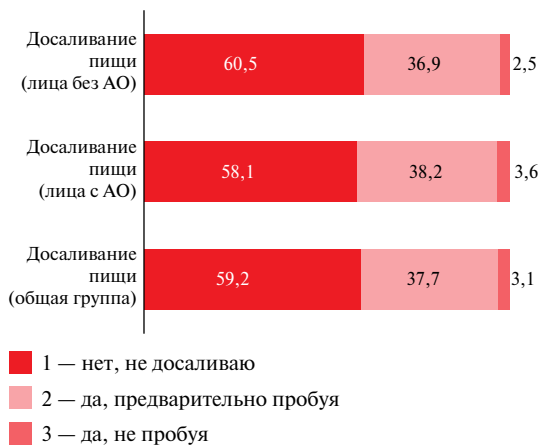


Рис. 2 Частота досаливания пищи у населения Омского региона в целом и в группах с АО и без АО, в %.

овощей (кроме картофеля) и фруктов отмечено в обеих группах омичей — с АО и без него (таблица 1, рисунок 1), но несколько чаще у лиц без АО. Частота ежедневного потребления овощей в рационе практически не отличалась в группах омичей с наличием АО и без АО (рисунок 1), а вот частота ежедневного потребления фруктов несколько выше у респондентов с АО (рисунок 1), как у мужчин ($p=0,0001$), так и у женщин ($p=0,090$), что можно расценивать как положительную тенденцию.

Известно, что цельнозерновые продукты (крупы) составляют основу здорового питания, а ежедневное потребление макаронных изделий ассоциируется с понятием нездорового питания [7]. Недостаточное потребление круп характерно для обеих групп респондентов — с АО и без него, хотя крупы ежедневно потребляют примерно одинаковое количество омичей обеих групп. Отказ от потребления круп более характерен для лиц без АО, т.е. лица с АО реже совсем отказываются от круп по сравнению с лицами без АО. Избыточное потребление макаронных изделий характерно для рациона лиц без АО ($p=0,0001$) (таблица 1), причем за счёт мужчин без АО ($p=0,0001$), тогда как отказ от макарон более характерен для лиц с АО. Отмечаются положительные феномены по отказу в рационе от макарон и уменьшению отказов от потребления круп в группе респондентов с АО.

Потребление рыбы, птицы, бобовых, орехов, молочных продуктов, мяса формирует белковую составляющую здорового питания. Причем в структуре здорового питания белок растительного происхождения (бобовые, орехи), а также птица без кожи, рыба и некоторые морепродукты должны преобладать над мясом и жирными молочными продуктами, а потребление мясных деликатесов — быть минимальным. Из всех указанных продуктов в Омском регионе как среди пациентов с АО, так и без данного ФР одинаково преобладает потребление

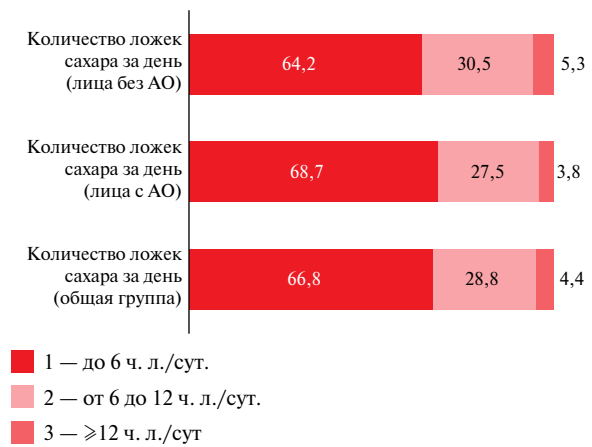


Рис. 3 Частота потребления добавленного сахара в виде сырьевого продукта (сахар-песок, сахар-рафинад) или в виде варенья (джема) в трёх количественных категориях: 1 — до 6 ч. л./сут., 2 — от 6 до 12 ч. л./сут., 3 — ≥ 12 ч. л./сут.) у населения Омского региона в целом и в группах с АО и без АО, в %.

ние птицы (индейка, курица, утка и др.). В ~2 раза больше омичей с АО отказываются от потребления птицы в сравнении с респондентами без АО — 2,5 vs 1,3% ($p=0,104$).

В Омском регионе (рисунок 1) мясо потребляют ежедневно и еженедельно существенно реже, чем птицу. Причем лица с АО реже ежедневно потребляют красное мясо в сравнении с респондентами без АО (18,1 vs 23,8%, $p=0,006$), что можно трактовать как положительный феномен — отказ от избыточного потребления красного мяса.

Рыба в ежедневном рационе омичей без АО и с АО встречается одинаково редко (таблица 1). Однако, следует отметить наличие положительной тенденции по увеличению рыбы в еженедельном рационе у респондентов с АО (рисунок 1). Иными словами, омичи с АО сдерживают себя от ежедневного потребления мяса и чаще еженедельно потребляют рыбу по сравнению с лицами без АО (рисунок 1).

Молочные продукты в рационе здорового питания должны занимать 1-3 порции/день [1, 7, 9]. В Омском регионе ежедневное потребление молока значительно реже в группе лиц с АО (65,2 vs 60,1%, $p=0,039$), в основном, это относится к мужчинам (таблица 1). Отказ от ежедневного потребления молока характерен именно для мужчин с АО в сравнении с мужчинами без АО ($p=0,0001$), тогда как у женщин тенденция противоположная (таблица 1).

Сливки и сметану потребляют примерно одинаково в обеих группах — с АО и без него, а йогурт — в группе лиц с АО реже, чем в группе без АО (рисунок 1). Однако лица с АО чаще предпочитают ежедневное потребление кефира или простокваши (рисунок 1).

Известно, что некоторые продукты рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения

к ограниченному потреблению: соленья и маринованные продукты, сладости и кондитерские изделия, мясколбасные изделия и мясные деликатесы. В Омском регионе в ежедневном и еженедельном рационе сладости и кондитерские изделия представлены значительно чаще у жителей без АО по сравнению с АО — 43,6 vs 34,3% ($p=0,0001$). Выявлено и значительно меньшее ежедневное потребление сладостей и кондитерских изделий омичами с АО ($p=0,0001$, таблица 1), и более частый отказ от них в группе лиц с АО по сравнению с группой без АО (рисунок 1). Можно предположить, что наличие ожирения изменило пищевые привычки людей в пользу более здорового питания — отказ от сладостей и кондитерских изделий в связи с известным фактом их высокой значимости в формировании избыточного веса.

Что касается потребления солений, необходимо отметить, что лица из группы с АО ежедневно потребляют соленья в 1,4 раза чаще, чем из группы без АО. То же можно отметить и в отношении досаливания пищи, предварительно пробуя и не пробуя её, которое в группе лиц с АО встречается несколько чаще по сравнению с лицами без АО — 41,8 vs 39,4% ($p=0,09$) (рисунок 2). Отказ от потребления солений в группе лиц с АО и без АО примерно одинаков (рисунок 1). Привычка не досаливать приготовленную пищу выявляется несколько чаще в группе лиц без АО (рисунок 2). Совсем иные данные были получены нами ранее у лиц с установленными ССЗ, где отказ от солений и ограничение соли — реально применяемые населением профилактические меры [2]. Этот факт свидетельствует о необходимости усиления профилактической работы среди лиц с АО для повышения их образовательного уровня о влиянии потребления соли на массу тела и АО как ФР ССЗ.

Предпочтения в ежедневном потреблении мясколбасных изделий не отличаются в группе омичей с АО и без такового (таблица 1), хотя отказ от их потребления более характерен для группы лиц без АО (рисунок 1). Получается, что омичи с АО не знают о вреде ежедневного потребления мясколбасных изделий и деликатесов и не ограничивают их избыток в рационе, так же, как и не обладают достаточной информацией о необходимости ограничения соли при формировании рациона здорового питания.

Оценка пищевых привычек в двух категориях взрослого населения Омского региона (с АО и без такового) была бы неполной без оценки распространенности потребления добавленного сахара (рисунок 3). Потребление добавленного сахара в виде сырьевого продукта (сахар-песок, сахар-рафинад) или в виде варенья (джема) в количестве ≥ 6 ч. л., рассматриваемое как избыточное [7, 8], в Омском регионе встречается у 33,2% взрослого

населения [2]. Причем эта вредная привычка более характерна для лиц, не страдающих АО: 35,8 vs 31,3% (рисунок 3). Это означает, что лица с наличием АО чаще воздерживаются от потребления добавленного сахара, что вместе с ограничением в рационе сладостей и кондитерских изделий выглядит как позитивная переменная в здоровом питании.

Обсуждение

Наличие АО незначительно изменило пищевые привычки омичей в пользу более здорового питания: уменьшено потребление сладостей и кондитерских изделий, потребление добавленного сахара, что согласуется с данными других исследователей в РФ по ассоциации характера питания и АО [10]. Однако сохраняются такие нездоровые привычки питания как избыточное потребление солений и маринадов, досаливание пищи, пробуя и не пробуя ее, недостаточное потребление рыбы, орехов, бобовых. Это связано, скорее всего, с плохой осведомленностью омичей о роли соли в развитии АО и значении его в возникновении и прогрессировании ССЗ. Указанные факты диктуют необходимость усиления профилактической работы по рациональному питанию среди омичей с АО для коррекции значимого ФР ССЗ.

Несмотря на то, что привычки питания лиц с АО отличаются от лиц без АО более здоровым профилем, отмечается наличие выраженного дисбаланса в структуре питания лиц с АО в Омском регионе. Частота ежедневного потребления кондитерских изделий практически идентична потреблению фруктов и даже несколько выше показателя потребления круп, что свидетельствует о сохраняющемся негативном смещении приоритетов в рационе лиц с АО.

В Омском регионе дисбаланс белковой составляющей рационального питания заключается в том, что частота ежедневного и еженедельного потребления птицы составляет $>90\%$, которая является, вероятнее всего, основным источником белка для омичей. Частота же потребления молока и рыбы значительно меньше, а растительных белков (орехи и бобовые) — минимальная.

Среди респондентов с АО как в Омске, так и в РФ, чаще встречается досаливание пищи [10], что требует повышения общепопуляционного образовательного уровня о влиянии потребления соли на массу тела и возникновение ССЗ.

С учетом того, что мужчины и женщины могут иметь разные предпочтения в питании, был оценен вклад гендерного фактора в пищевые привычки, при этом выявлен ряд гендерных различий в пищевых приоритетах лиц с АО и без такового. Согласно полученным данным, мужчины с АО избыточно потребляют соленья и маринады, реже ежедневно

потребляют молоко, бобовые, но значительно чаще вводят в свой рацион фрукты, морепродукты. Мужчины без АО чаще избыточно потребляют красное мясо, макароны, сладости и кондитерские изделия в сравнении с мужчинами с АО. Можно предположить, что мужчины с АО сознательно уменьшают избыточное потребление красного мяса, макарон, сладостей и кондитерских изделий, а увеличивают потребление фруктов, что соотносится с положительными переменами в питании.

Совсем иные предпочтения у женщин. Для омичек с АО характерно более частое потребление рыбы, овощей и, особенно, фруктов, но более редкое потребление морепродуктов (1-2 раза/мес. и реже) по сравнению с омичками без АО. К положительным привычкам в питании омичек с АО также можно отнести ограничение избыточного потребления красного мяса и ежедневного потребления йогурта.

Сравнивая структуру питания у омичей с АО и без такового в гендерном аспекте с российскими данными, полученными в исследовании ЭССЕ-РФ, необходимо отметить, что по России, как у мужчин, так и у женщин с АО прямо противоположная тенденция в отношении потребления красного мяса — увеличение ежедневного потребления [10]. Однонаправленные изменения касаются фруктов и овощей, макаронных изделий, сладостей и кондитерских изделий: характерно увеличение их ежедневного потребления для мужчин с АО, как в целом по России [10], так и в Омском регионе, несмотря на то, что в целом структура питания омичей значительно отличается от российских данных [2].

Заключение

Положительной тенденцией в пищевых приоритетах омичей с АО является значительное огра-

ничение макаронных изделий, сладостей и кондитерских изделий, что показывает достаточный уровень осведомленности в этом вопросе, особенно среди мужчин. Однако осведомленность в отношении потребления солений и маринованных продуктов, досаливания пищи среди лиц с АО недостаточная, что диктует конкретную направленность профилактических мероприятий.

Выявленные гендерные пищевые приоритеты при наличии и отсутствии АО предопределяют разнонаправленность профилактической работы с мужчинами и женщинами.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность заместителю министра здравоохранения Омской области в 2017г М. Б. Костенко, начальнику отдела организации оказания первичной медико-санитарной помощи Минздрава Омской области Л. В. Елисеевой, начальнику отдела организации оказания специализированной медицинской помощи Минздрава Омской области Ю. А. Мартынову, главному врачу Омской ЦРБ С. Н. Орлову, главному врачу ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова в 2017г Г. Ф. Соболеву, зам. главного врача по поликлинике ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова Н. В. Дмитриевой, зав. иммунологической лабораторией ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова Л. И. Вторушиной, зав. биохимической лабораторией ГКБ № 1 им. А. Н. Кабанова Е. А. Скворцовой, заместителю главного врача городской поликлиники № 4 в 2017г Е. В. Усачевой, главному врачу городской поликлиники № 11 И. С. Кузачковой за помощь в организации и содействие в проведении исследования.

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

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021;8(1):5-99. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
2. Viktorova IA, Stasenko VL, Shirлина NG, et al. Eating habits among the Omsk Oblast population and poor nutrition in association with cardiovascular diseases according to the ESSE-RF2 study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4383. (In Russ.) Викторова И. А., Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г. и др. Пищевые привычки у населения Омского региона и нерациональное питание в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным исследования ЭССЕ-РФ2. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4383. doi:10.15829/1560-4071-2021-4383.
3. Viktorova IA, Grishechkina IA, Stasenko VL, et al. Epidemiological Study of the ESSE-RF2 in the Omsk region: questions organization and response to the population. The Russian Journal Preventive Medicine. 2019;22(5):85-90. (In Russ.) Викторова И. А., Гришечкина И. А., Стасенко В. Л. и др. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ2 в Омской области: вопросы организации и отклик населения. Профилактическая медицина. 2019;22(5):85-90. doi:10.17116/profmed20192205185.
4. Viktorova IA, Grishechkina IA, Stasenko VL, et al. The ESSE-RF2 epidemiological study in the Omsk Region: reasons for survey refusals. The Russian Journal Preventive Medicine. 2019;22(6):240-5. (In Russ.) Викторова И. А., Гришечкина И. А., Стасенко В. Л. и др. Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ2 в Омской области: причины отказов от исследования. Профилактическая медицина. 2019;22(6):240-5. doi:10.17116/profmed20192206240.
5. Viktorova IA, Shirлина NG, Stasenko VL, Muromtseva GA. The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease

- in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3815. (In Russ.) Викторова И. А., Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Муромцева Г. А. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815.
6. Research Organizing Committee of the ESSE-RF. Project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;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.
7. World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO, 29 April 2020. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. (дата обращения 25.06.2021).
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 614 dated August 19, 2016 "On approval of Recommendations on rational norms of food Consumption that meet modern requirements of a healthy diet". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016г. № 614 "Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания".
9. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019;393(10184):1958-72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
10. Karamnova NS, Shalnova SA, Rytova AI, et al. Associations of dietary patterns and abdominal obesity in the adult population. Results of the Russian epidemiological ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4363. (In Russ.) Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Рытова А. И. и др. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4363. doi:10.15829/1560-4071-2021-4363.

Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ

Евстифеева С. Е.¹, Шальнова С. А.¹, Макарова Ю. К.^{1,2}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Муромцева Г. А.¹, Максимов С. А.¹, Карамнова Н. С.¹, Артамонова Г. В.³, Белова О. А.⁴, Гринштейн Ю. И.⁵, Петрова М. М.⁵, Дупляков Д. В.⁶, Ефанов А. Ю.⁷, Кулакова Н. В.⁸, Либис Р. А.⁹, Черных Т. М.¹⁰, Ротарь О. П.¹¹, Трубачева И. А.¹², Шабунова А. А.¹³, Конради А. О.¹¹, Бойцов С. А.¹⁴, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”. Москва; ³ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”. Кемерово; ⁴ОБУЗ “Кардиологический диспансер”. Иваново; ⁵ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России. Красноярск; ⁶БУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова”. Самара; ⁷ФГБОУ ВО “Тюменский государственный медицинский университет” Минздрава России. Тюмень; ⁸ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Владивосток; ⁹ФГБОУ ВО “Оренбургский государственный медицинский университет” Минздрава России. Оренбург; ¹⁰ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко” Минздрава России. Воронеж; ¹¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург; ¹²ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук”. Томск; ¹³ФГБНУ “Вологодский научный центр Российской академии наук”. Вологда; ¹⁴ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциации субклинической и клинической тревоги и депрессии, определенных по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), ≥ 8 баллов и ≥ 11 баллов, соответственно, с общей смертностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также с общим числом нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у россиян.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) — представительной выборки из неорганизованного мужского и женского населения регионов-участников в возрасте 25–64 лет, которые подписали добровольное согласие на исследование. В исследование включено 16941 человек (6811 (40,2%) мужчин). Для оценки степени тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу HADS (Hospital Anxiety (A) and Depression (D) Scale). В статистический анализ вошли лица с субклинической/клинической (сумма баллов

≥ 8) и клинической (сумма баллов ≥ 11) тревогой и депрессией (HADS-A и HADS-D). Медиана проспективного наблюдения составила 5,5 лет (с 2012 по 2019 гг.). Комбинированная конечная точка (ККТ) — смерть от ССЗ и нефатальные СССР, наступила у 268 (4,2%) мужчин и 203 (2,1%) женщин, а смерть от всех причин — у 220 (3,2%) мужчин и 152 (1,5%) женщин.

Результаты. Полученные результаты показали, что выживаемость мужчин и женщин с различной степенью тревоги (HADS-A ≥ 8 баллов и ≥ 11 баллов) ассоциировалась с общей смертностью и с ККТ у женщин. Однако в многофакторных моделях эта связь не была подтверждена. В многофакторной модели 1 (M1) пропорциональных рисков Кокса выявлена статистически значимая ассоциация депрессии с общей смертностью у женщин — HADS-D ≥ 8 баллов: относительный риск (ОР) 2,22; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,56–3,15 и ≥ 11 баллов, ОР 2,43; 95% ДИ: 1,65–3,59 ($p < 0,005$) и у мужчин — HADS-D ≥ 8 баллов, ОР 1,51; 95% ДИ: 1,10–2,08 ($p = 0,01$). В модели 2 (M2), при добавлении в M1 в качестве

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru, svetochca@mail.ru

Тел.: +7 (916) 780-42-27

[Евстифеева С. Е.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Макарова Ю. К. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-0443-8929, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307, Белова О. А. — заместитель главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института последипломного образования, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Ефанов А. Ю. — д.м.н., руководитель Центра международного образования, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП, и.о. директора ГАУЗ ТО “Научно-практический медицинский центр”, ORCID: 0000-0002-3770-3725, Кулакова Н. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0130-990X, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Ротарь О. П. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Шабунова А. А. — д.э.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-3467-0921, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

предиктора наличия ССЗ (≥ 3) в анамнезе, депрессия достоверно ассоциировалась с общей смертностью только у женщин — HADS-D ≥ 8 баллов, ОР 2,23; 95% ДИ: 1,53-3,24 ($p < 0,005$); HADS-D ≥ 11 баллов; ОР 2,61; 95% ДИ: 1,74-3,92 ($p = 0,01$). Кроме того, только у женщин субклиническая/клиническая депрессия (HADS-D ≥ 8 баллов) статистически значимо ассоциировалась с фатальными и нефатальными ССС — HADS-D ≥ 8 баллов; ОР 1,46; 95% ДИ: 1,08-1,98 ($p = 0,02$).

Заключение. Депрессия (HADS-D ≥ 8 и ≥ 11 баллов) у российских женщин достоверно ассоциировалась с общей смертностью и ККТ (HADS-D ≥ 8 баллов). У мужчин депрессия (HADS-D ≥ 8 баллов) достоверно ассоциировалась с общей смертностью при включении в модель только традиционных факторов риска без учета ССЗ в анамнезе. Тревога в многофакторных моделях не ассоциировалась с общей смертностью и ККТ в обеих гендерных группах.

Ключевые слова: тревога, депрессия, шкала HADS, общая смертность, комбинированная конечная точка.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ-проспективное выполнено в рамках государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

Благодарности. Авторы статьи выражают глубокую благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим большой вклад в получение данных на разных этапах: **Воронеж:** Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Минаков Э.В., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е.; **Вологда:** Ильин В.А., Калачикова О.Н., Калашников К.Н., Кондакова Н.А.,

Леонидова Г.В., Попов А.В., Россошанский А.И., Устинова К.Л.; **Владивосток:** Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В.; **Иваново:** Романчук С.В., Шутемова Е.А., Назарова О.А., Корулина Л.В.; **Кемерово:** Барбараш О.Л., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Данильченко Я.В., Табакаев М.В., Виниченко Т.А., Черкасс Н.В.; **Красноярск:** Шабалин В.В., Косинова А.А., Руф Р.Р., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Данилова Л.К.; **Самара:** Гудкова С.А., Черепанова Н.А.; **Санкт-Петербург:** Шляхто Е.В., Баранова Е.И.; **Оренбург:** Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В.; **Томск:** Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Шалаев С.В., Медведева И.В., Сторожок М.А.; **Москва:** Деев А.Д., Доценко А.Н., Жернакова Ю.В., Концевая А.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Пустеленин А.В.

Поступила 28/07-2021

Рецензия получена 02/08-2021

Принята к публикации 04/08-2021



Для цитирования: Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Максимов С.А., Карамнова Н.С., Артамонова Г.В., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Черных Т.М., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Шабунова А.А., Конради А.О., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3009. doi:10.15829/1728-8800-2021-3009

Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study

Evtifeeva S.E.¹, Shalnova S.A.¹, Makarova Yu.K.^{1,2}, Yarovaya E.B.^{1,2}, Balanova Yu.A.¹, Imaeva A.E.¹, Kapustina A.V.¹, Muromtseva G.A.¹, Maksimov S.A.¹, Karamnova N.S.¹, Artamonova G.V.³, Belova O.A.⁵, Grinshtein Yu.I.⁵, Petrova M.M.⁵, Duplyakov D.V.⁶, Efanov A.Yu.⁷, Kulakova N.V.⁸, Libis R.A.⁹, Chernykh T.M.¹⁰, Rotar O.P.¹¹, Trubacheva I.A.¹², Shabunova A.A.¹³, Konradi A.O.¹¹, Boytsov S.A.¹⁴, Drapkina O.M.¹

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

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁴Cardiology dispensary. Ivanovo; ⁵V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ⁶V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara;

⁷Tyumen State Medical University. Tyumen; ⁸Pacific State Medical University. Vladivostok; ⁹Orenburg State Medical University. Orenburg;

¹⁰N.N. BurdenkoVoronezh State Medical University. Voronezh; ¹¹Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg; ¹²Tomsk National Research Medical Center. Tomsk; ¹³Vologda Research Center. Vologda; ¹⁴National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To study the associations of subclinical and clinical anxiety and depression, assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), ≥ 8 points and ≥ 11 points, respectively, with all-cause mortality and cardiovascular mortality, as well as with the total number of nonfatal cardiovascular events (CVEs) in Russia.

Material and methods. The study included male and female population aged 25-64 years from the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study who signed an informed consent. The study included 16941 people (men, 6811 (40,2%)). To assess the anxiety and depression, HADS scale was used. The statistical analysis included individuals with subclinical/clinical (HADS ≥ 8) and clinical (HADS ≥ 11) anxiety and depression (HADS-A and HADS-D). The median of prospective follow-up was 5,5 years (from 2012 to 2019). The composite endpoint (CE) (cardiovascular death and nonfatal CVE occurred in 268 (4,2%) men and 203 (2,1%) women, while all-cause — in 220 (3,2%) men and 152 (1,5%) women.

Results. The results obtained showed that the survival rate of men and women with varying degrees of anxiety (HADS-A ≥ 8 and ≥ 11) was associated with all-cause mortality and CE in women. However,

this relationship has not been confirmed in multivariate models. In the multivariate Cox proportional hazards model 1 (M1), a significant association of depression with all-cause mortality in women was revealed — HADS-D ≥ 8 : relative risk (RR), 2,22; 95% confidence interval (CI): 1,56-3,15 and ≥ 11 : RR, 2,43; 95% CI: 1,65-3,59 ($p < 0,005$), as well as in men — HADS-D ≥ 8 : RR, 1,51; 95% CI: 1,10-2,08 ($p = 0,01$). In model 2 (M2), when added to M1 as a predictor of prior cardiovascular disease (≥ 3), depression was significantly associated with all-cause mortality only in women — HADS-D ≥ 8 : RR, 2,23; 95% CI: 1,53-3,24 ($p < 0,005$); HADS-D ≥ 11 : RR, 2,61; 95% CI: 1,74-3,92 ($p = 0,01$). In addition, only in women, subclinical/clinical depression (HADS-D ≥ 8) was significantly associated with fatal and non-fatal CVE — HADS-D ≥ 8 : RR, 1,46; 95% CI: 1,08-1,98 ($p = 0,02$).

Conclusion. Depression (HADS-D ≥ 8 and ≥ 11) in Russian women was significantly associated with all-cause mortality and CE (HADS-D ≥ 8). In men, depression (HADS-D ≥ 8) was significantly associated with all-cause mortality when only conventional risk factors were included in the model, without taking into account prior cardiovascular disease. Anxiety in multivariate models was not associated with all-cause mortality and CE in both sex groups.

Keywords: anxiety, depression, HADS scale, all-cause mortality, composite endpoint.

Relationships and Activities. The prospective ESSE-RF study was carried out within the state assignment № AAAA-A17-117070760036-6.

Acknowledgments. The authors are deeply grateful to ESSE-RF study participants who made a great contribution to obtaining data at different stages: **Voronezh:** Azarin O. G., Babenko N. I., Bondartsov L. V., Minakov E. V., Ovsyannikova V. V., Furmenko G. I., Khvostikova A. E.; **Vologda:** Ilyin V. A., Kalachikova O. N., Kalashnikov K. N., Kondakova N. A., Leonidova G. V., Popov A. V., Rossoshansky A. I., Ustinova K. L.; **Vladivostok:** Nevzorova V. A., Shestakova N. V., Mokshina M. V., Rodionova L. V.; **Ivanovo:** Romanchuk S. V., Shutemova E. A., Nazarova O. A., Korulina L. V.; **Kemerovo:** Barbarash O. L., Skripchenko A. E., Indukaeva E. V., Danilchenko Y. V., Tabakaev M. V., Vinichenko T. A., Cherkass N. V.; **Krasnoyarsk:** Shabalin V. V., Kosinova A. A., Ruf R. R., Evsyukov A. A., Topolskaya N. V., Danilova L. K.; **Samara:** Gudkova S. A., Cherepanova N. A.; **St. Petersburg:** Shlyakhto E. V., Baranova E. I.; **Orenburg:** Isaeva E. N., Basyrova I. R., Kondratenko V. Yu., Lopina E. A., Safonova D. V.; **Tomsk:** Karpov R. S., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N.; **Tyumen:** Shalaev S. V., Medvedeva I. V., Storozhok M. A.; **Moscow:** Deev A. D., Dotseneko A. N., Zhernakova Yu. V., Kontsevaya A. V., Metelskaya V. A., Oshchepkova E. V., Pustelenin A. V.

Evstifeeva S. E.* ORCID: 0000-0002-7486-4667, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Makarova Yu. K. ORCID: 0000-0002-0443-8929, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-

0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Grinstein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-3770-3725, Kulakova N. V. ORCID: 0000-0001-6473-5653, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Chernykh T. M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Shabunova A. A. ORCID: 0000-0002-3467-0921, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: SEvstifeeva@gnicpm.ru, svetochka@mail.ru

Received: 28/07-2021

Revision Received: 02/08-2021

Accepted: 04/08-2021

For citation: Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Makarova Yu. K., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Artamonova G. V., Belova O. A., Grinstein Yu. I., Petrova M. M., Duplyakov D. V., Efanov A. Yu., Kulakova N. V., Libis R. A., Chernykh T. M., Rotar O. P., Trubacheva I. A., Shabunova A. A., Konradi A. O., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3009. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3009

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККТ — комбинированная конечная точка, M1 и M2 — модель 1 и 2, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — hazard ratio (отношение рисков), ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, HADS — Hospital Anxiety (A) and Depression (D) Scale, RR — относительный риск.

Введение

Экономическая и социальная нестабильность, вооруженные и медийные войны, быстро развивающиеся технологии, экологические и чрезвычайные проблемы, нерешенные вопросы в оказании медицинской помощи заставляют человека и общество эмоционально реагировать и пытаться адаптироваться к быстро меняющимся реалиям жизни. Вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и онкологическими заболеваниями, психические расстройства являются одной из наиболее значимых причин инвалидности и общего бремени болезней (DALY — Disability-Adjusted Life Year — утраченных лет здоровой жизни) в Европе [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) полагает, что уровень депрессии в мире сравним с эпидемией. По данным ВОЗ от депрессии страдает 264 млн человек, каждый девятый житель, проживающий там, где имеют место вооруженные конфликты, страдает умеренными и тяжелыми психическими расстройствами [2]. Снижение производительности труда, обусловленное депрессией и тревожными расстройствами, наносят ущерб

мировой экономике в 1 трлн долларов США в год. Продолжительность жизни лиц, страдающих психическими расстройствами, на 10-20 лет меньше, чем в среднем для населения [2].

С 2007 по 2017гг число случаев депрессии во всем мире выросло на 17,8% [3]. Исследование ВОЗ 2017г показало, что показатель депрессии в европейском регионе колебался от 3,8 до 6,3%, распространенность депрессии в России составляла 5,5%, Беларуси — 5,6%, Украине — 6,3%, Казахстане — 4,4% [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) клиническая депрессия, установленная по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), ≥ 11 баллов, была зарегистрирована у 8,8% исследуемой когорты (мужчины — 6,7% и женщины — 10,0%) и тревога у 18,1% (мужчины — 10,9% и женщины — 22,7%) [5].

Около 170 лет назад (в 1850г) в американском журнале появилась публикация, в которой рассматривался вопрос о влиянии социальных факторов на распространенность “некоторых причин безумия”

(плохое настроение, горе после смерти близкого человека, лунатизм и т.д.) и связь этих причин со смертностью мужчин и женщин, проживающих в Европе, Англии и Америке [6]. Проанализированные данные позволили Jarvis E сделать вывод, что образование защищает от “некоторых причин безумия”, а распространенное представление о том, что женщина чаще страдает психическими заболеваниями неверно, и более того, верно обратное: мужчины чаще заболевают, и реже выздоравливают. Вопрос, о влиянии некоторых психических заболеваний на смертность мужчин и женщин остался открытым.

Результаты анализа многочисленных современных исследований, связанных с изучением связи депрессии и тревоги со смертностью, противоречивы. Эти противоречия отчасти носят технический характер (планирование, дизайн, инструмент оценки тревоги/депрессии, анализ полученных данных, моделирование с включением вмешивающихся факторов и др.), отчасти фундаментальный, что связано со страной проживания изучаемой когорты, расой, ментальностью и др.

Цель настоящего исследования — изучить ассоциации субклинической и клинической тревоги и депрессии, определенной по шкале HADS (≥ 8 баллов и ≥ 11 баллов, соответственно) с общей смертностью и смертностью от ССЗ, а также с общим числом нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у россиян — комбинированная конечная точка (ККТ).

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 11 регионов РФ (Воронеж, Вологда, Иваново, Кемерово, Красноярск, Самара, Санкт-Петербург, Оренбург, Томск, Тюмень, Владивосток). Многоступенчатая стратифицированная выборка была сформирована по методу Киша [7]. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом руководящих исследованием центров (ФГБУ “ГНИЦ ПМ” Минздрава России (в настоящее время — НМИЦ ТПМ), ФГБУ “РКНПК” Минздрава России (в настоящее время — НМИЦ кардиологии) и ФГБУ “ФМИЦ им. В. А. Алмазова” Минздрава России (сейчас — НМИЦ им. В. А. Алмазова) и центров-соисполнителей. Все обследуемые подписали информированное согласие на обследование и обработку своих персональных данных. Отклик приглашенных респондентов на исследование составил 80,0%. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован ранее [8].

Всего в анализ включено 16941 человек, в т.ч.: $n=6811$ (40,2%) мужчин и $n=10130$ (59,8%) женщин. Социально-демографические показатели включали пол, возраст, регион, доход (низкий, средний и высокий), образование (среднее, ниже и выше среднего). Определяли статус курения (никогда не курил, бросил, курит в настоящее время).

Инструментальные методы исследования. Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли дважды на правой руке в положении обследуемого сидя, с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) с интервалом не < 2 мин. Артериальную гипертонию (АГ) диагностировали при уровнях АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или в случае приема антигипертензивных препаратов, повышенный уровень ЧСС определяли при уровне > 80 уд./мин.

Все антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в большинстве исследований. В работе рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{Рост (м)} / \text{Вес (кг}^2\text{)}$). За ожирение принимали ИМТ ≥ 30 кг/м².

Лабораторные методы исследования. Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин при температуре $+4^\circ \text{C}$. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в федеральный центр. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни общего холестерина (ОХС) и ХС, входящего в состав липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП, соответственно), триглицеридов (ТГ), глюкозы определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы “Abbott Diagnostics” (США). Повышенными считали уровни: для ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, сниженным — уровень ХС ЛВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно. Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Для оценки степени тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу HADS (Hospital Anxiety (A) and Depression Scale (D) — HADS, 1983), которая была адаптирована (русская версия — А. В. Андрюшенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский, 2003) и часто используется в российских исследованиях [9, 10]. Уровень тревоги/депрессии оценивался по полученной сумме баллов при ответах на вопросы: 0-7 — “норма”, отсутствие достоверных симптомов тревоги и/или депрессии, 8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия; ≥ 11 — клинически выраженная тревога/депрессия. При статистической обработке данных в группу с тревогой/депрессией вошли лица с субклиническим и клинически выраженным состоянием (HADS-A и HADS-D сумма баллов ≥ 8), а также с клинически выраженной тревогой/депрессией (HADS-A и HADS-D сумма баллов ≥ 11).

Наличие заболевания в анамнезе оценивалась при положительном ответе на вопрос: “Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания?: АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (тромбоз сосудов головного мозга или кровоизлияние) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Предварительный анализ показал связь депрессии/тревоги только с наличием сочетанной сердечно-со-

Таблица 1

Характеристика выборки

Параметр	Мужчины, n=6811 (40,2%)	Женщины, n=10130 (59,8%)	p
Тревога, средний балл	5,0 [2,0; 7,0]	7,0 [4,0; 9,0]	<0,0001 [§]
Субклиническая/клиническая, n (%)	1640 (24,1)	4269 (42,1)	<0,0001 [¶]
Клиническая, n (%)	549 (8,1)	1816 (17,9)	<0,0001 [¶]
Депрессия, средний балл	4,0 [1,0; 6,0]	5,0 [2,0; 8,0]	<0,0001 [§]
Субклиническая/клиническая, n (%)	1256 (18,4)	2724 (26,9)	<0,0001 [¶]
Клиническая, n (%)	400 (5,9)	932 (9,2)	<0,0001 [¶]
Возраст, лет	44,64±11,84	47,43±11,41	<0,0001 [§]
Возраст (>48 лет), n (%)	2925 (42,9)	5456 (53,9)	<0,0001 [¶]
ТГ (≥1,7 ммоль/л), n (%)	2005 (29,4)	2281 (22,5)	<0,0001 [¶]
ХС ЛВП (≤1,0/1,2 ммоль/л), n (%)	1121 (16,5)	2041 (20,1)	<0,0001 [¶]
ХС ЛНП (≥3,0 ммоль/л), n (%)	4280 (62,8)	6432 (63,5)	0,39 [¶]
Глюкоза (≥5,6 ммоль/л), n (%)	2123 (31,2)	2363 (23,3)	<0,0001 [¶]
ИМТ (≥30 кг/м ²), n (%)	1881 (27,6)	3641 (35,9)	<0,0001 [¶]
АГ (≥140/90 мм рт.ст.), n (%)	2914 (42,8)	3720 (36,7)	<0,0001 [¶]
ЧСС (>80 уд./мин), n (%)	1273 (18,7)	1997 (19,7)	0,0994 [¶]
Никогда не курил, n (%)	2263 (33,2)	7597 (75%)	<0,0001 [¶]
Бросил курить, n (%)	1992 (29,2)	1209 (11,9%)	
Курит, n (%)	2556 (37,5)	1324 (13,1%)	
Начальное образование, n (%)	299 (4,4)	381 (3,8%)	0,9552 [¶]
Среднее образование, n (%)	3463 (50,8)	5331 (52,6%)	
Высшее образование, n (%)	3049 (44,8)	4418 (43,6%)	
Низкий доход, n (%)	1668 (24,5)	3324 (32,8%)	0,3805 [¶]
Средний доход, n (%)	3317 (48,7)	4662 (46,0%)	
Высокий доход, n (%)	1826 (26,8)	2144 (21,2%)	
Смерть от всех причин, n (%)	220 (3,2)	152 (1,5)	
	n=6038	n=8988	
ССЗ (≥3) в анамнезе n (%)	153 (2,5)	187 (2,1)	0,0732 [¶]
	n=6418	n=9820	
ККТ n (%)	268 (4,2)	203 (2,1)	

Примечание: для сравнения двух групп приведены p-значения: [§] — для теста Манна-Уитни; [¶] — для критерия χ^2 -Пирсона; [¶] — для точного теста Фишера.

судистой патологии (ССЗ ≥3). В связи с этим в анализ были включены ССЗ ≥3, которые представляли различные комбинации из 5 заболеваний/состояний в анамнезе — ИМ, ОНМК, ИБС, аортокоронарное шунтирование и транслюминальную ангиопластику.

В результате проспективного наблюдения за когортой с 2012 по 2019гг (медиана наблюдения — 5,5 лет): ККТ или фатальные (смерть от ССЗ) и нефатальные (ИМ и ОНМК, прогрессирование сердечной недостаточности (госпитализация), реваскуляризация) ССС наступили у 268 (4,2%) мужчин и 203 (2,1%) женщин, а смерть от всех причин — у 220 (3,2%) мужчин и 152 (1,5%) женщин.

Распространенность тревоги и депрессии была описана ранее при неполном числе регионов, включенных в анализ [5].

В таблице 1 представлена характеристика выборки. В настоящий анализ было включено 16941 человек, 40,2% мужчин. Средний возраст мужчин и женщин составил 44,64±11,84 и 47,43±11,41 лет, соответственно (p<0,0001). Образование и доход у мужчин и женщин статистически значимо не различались. Однако распространенность низкого дохода среди женщин была на 8% выше,

чем у мужчин. Уровень тревоги и депрессии, а также распространенность их форм (субклиническая/клиническая и клиническая) был достоверно (p<0,0001) выше у женщин. Среди мужчин было больше курящих, лиц с повышенным уровнем ТГ и АГ. Частота сочетаний ССЗ, повышенных уровней ЧСС и ХС ЛНП в обеих гендерных группах достоверно не различалась.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен с использованием среды — R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Сравнение двух кривых выживаемости Каплана-Мейера проводилось с помощью лог-рангового критерия. Модель пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса) использовалась для прогнозирования риска наступления смерти (как общей, так и от ССЗ) или риска наступления ККТ и оценки влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск. Дополнительно в каждую из представленных в статье регрессий Кокса включался в качестве независимой переменной возраст. Рассчитывался относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Ассоциации субклинической и/или клинической тревоги и депрессии со смертностью у мужчин и женщин

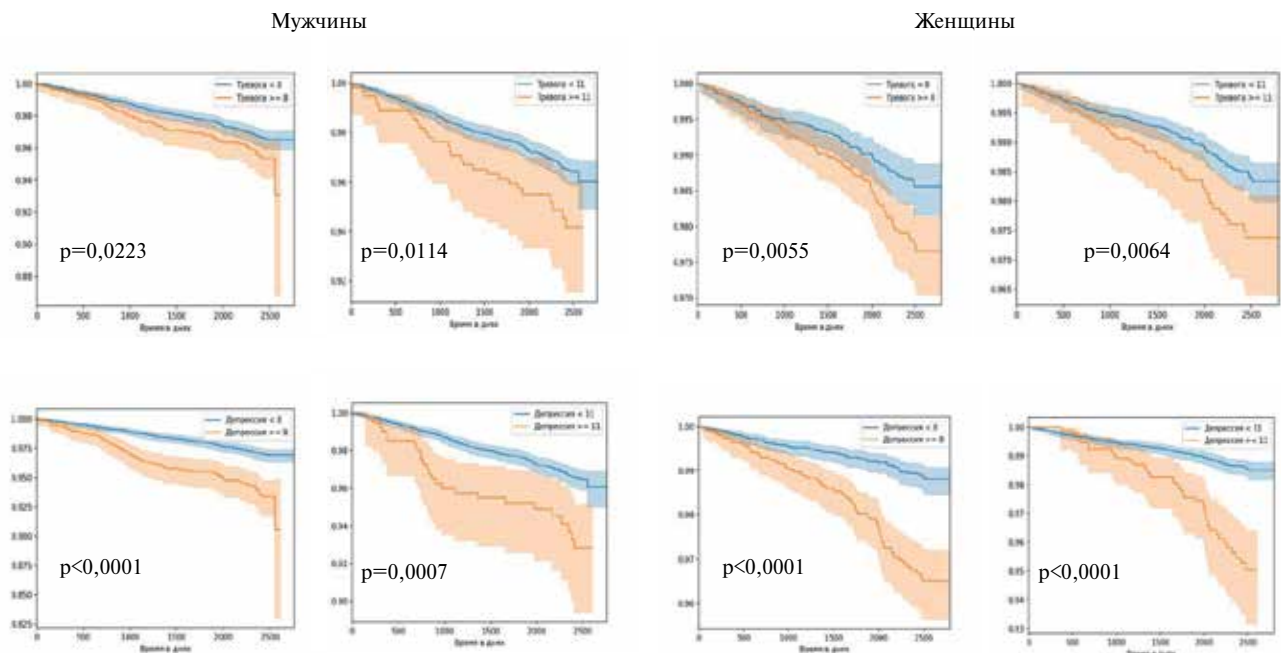


Рис. 1 Выживаемость мужчин и женщин в зависимости от уровня тревоги и депрессии относительно общей смертности.

Примечание: кривые Каплана-Мейера построены с поправкой на возраст и регионы.

Таблица 2

Ассоциации субклинической и/или клинической тревоги и депрессии со смертностью у мужчин и женщин в многофакторных моделях (M1 и M2)

	Общая смертность							
	M1				M2			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ
HADS-A ≥8	1,03	0,75-1,43	1,01	0,72-1,43	1,09	0,76-1,56	1,08	0,74-1,56
HADS-A ≥11	1,40	0,92-2,13	1,13	0,77-1,66	1,16	0,70-1,90	1,19	0,79-1,78
HADS-D ≥8	1,51	1,10-2,08*	2,22	1,56-3,15*	1,41	0,98-2,02	2,23	1,53-3,24*
HADS-D ≥11	1,34	0,86-2,09	2,43	1,65-3,59*	1,56	0,95-2,57	2,61	1,74-3,92*

Примечание: в M1 включены регионы, возраст >48 лет, низкий доход, высшее образование, курение; ТГ ≥1,7 ммоль/л, ХС ЛВП ≤1,0/1,2 ммоль/л, ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л, глюкоза ≥5,6 ммоль/л, ИМТ ≥30 кг/м², ЧСС >80 уд./мин, АД ≥140/90 мм рт.ст.; M2 содержит предикторы из M1 и ССЗ ≥3 в анамнезе; * — p<0,05.

изучались в многофакторных моделях (M1 и M2), которые включали в себя следующие показатели: в M1 включены регионы, возраст >48 лет (медиана), низкий доход, высшее образование, курение; уровни ТГ ≥1,7 ммоль/л, ХС ЛВП ≤1,0/1,2 ммоль/л, ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л, глюкозы ≥5,6 ммоль/л, ИМТ ≥30 кг/м², ЧСС >80 уд./мин, АД ≥140/90 мм рт.ст.; M2 содержит предикторы из M1 и наличие ССЗ ≥3 в анамнезе. При всех описанных типах анализа различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

На рисунке 1 представлены кривые выживаемости мужчин и женщин с поправкой на возраст и регионы; найдена значимая зависимость с субклинической и клинической тревогой и депрессией.

В многофакторной M1 выявлена достоверная ассоциация субклинической/клинической и кли-

нической депрессии с общей смертностью: у женщин — HADS-D ≥8 баллов; RR 2,22, 95% ДИ: 1,56-3,15 (p<0,005) и ≥11 баллов; RR 2,43, 95% ДИ: 1,65-3,59 (p<0,005) и у мужчин — HADS-D ≥8 баллов, RR 1,51, 95% ДИ: 1,10-2,08 (p=0,01). В M2, при добавлении в M1 в качестве предиктора наличия ССЗ (≥3) в анамнезе, депрессия достоверно ассоциировалась с общей смертностью только у женщин — HADS-D ≥8 баллов, RR 2,23, 95% ДИ: 1,53-3,24 (p<0,005); HADS-D ≥11 баллов; RR 2,61, 95% ДИ: 1,74-3,92 (p=0,01). В обеих многофакторных моделях тревога с общей смертностью достоверно не ассоциировалась (таблица 2).

На рисунке 2 представлены кривые Каплана-Мейера для мужчин и женщин с различной степенью выраженности тревоги и депрессии и ККТ. Выявлено, что связь тревоги разной степени вы-

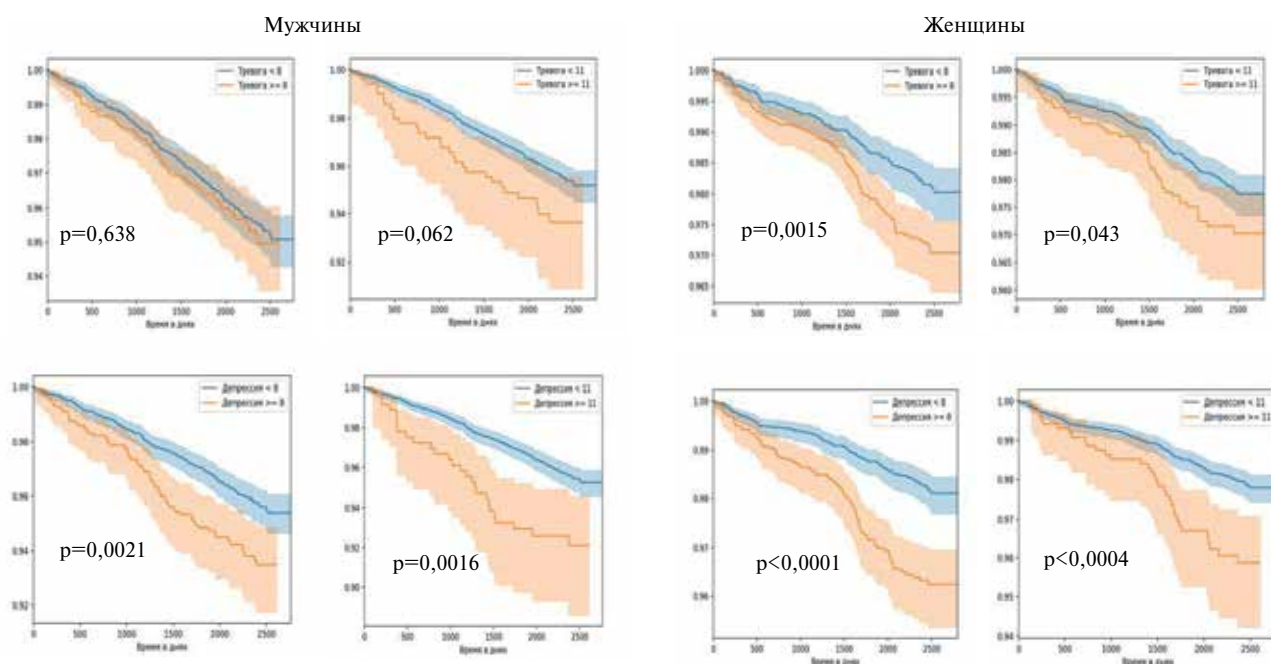


Рис. 2 Выживаемость мужчин и женщин в зависимости от уровня тревоги и депрессии относительно ККТ.
Примечания: кривые Каплана-Мейера построены с поправкой на возраст и регионы.

Таблица 3

Ассоциации субклинической и/или клинической тревоги/депрессии у мужчин и женщин с фатальными и нефатальными ССС в многофакторной модели

	ККТ							
	HADS-A ≥ 8		HADS-A ≥ 11		HADS-D ≥ 8		HADS-D ≥ 11	
	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ	RR	95% ДИ
Мужчины	0,89	0,65-1,21	1,25	0,83-1,88	1,16	0,85-1,59	1,28	0,84-1,96
Женщины	1,20	0,89-1,61	1,13	0,80-1,59	1,46	1,08-1,98*	1,45	0,98-2,14

Примечание: * — $p=0,02$.

раженности с фатальными и нефатальными ССС у мужчин статистически не значима, в отличие от женщин, у которых достоверность этой связи составила: $p<0,0015$ для уровня субклинической/клинической и $p<0,043$ для уровня клинически выраженной тревоги. В то же время продемонстрированы высоко значимые ассоциации депрессии с ССС у лиц обоего пола.

При добавочной коррекции на другие факторы риска (ФР) (в многофакторной модели) только клиническая/субклиническая депрессия (HADS-D ≥ 8 баллов; RR 1,46, 95% ДИ: 1,08-1,98, $p=0,02$) у женщин достоверно ассоциировалась с ККТ (таблица 3).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что впервые в России на популяционном уровне на данных современного исследования ЭССЕ-РФ, была получена статистически значимая связь депрессии со смертностью от всех причин у мужчин и жен-

щин. С помощью многофакторного анализа показано, что женщины с субклинической/клинической и клинической депрессией умирают в 2,2 и 2,4 раза чаще ($p<0,005$), а мужчины с субклинической/клинической депрессией чаще в 1,5 раза ($p=0,01$). Следует отметить, что связь депрессии с общей смертностью в M2, в которую был включен предиктор ССЗ (≥ 3) в анамнезе, у женщин сохранилась, тогда как у мужчин не найдена. Кроме того, только у женщин субклиническая/клиническая депрессия статистически значимо ассоциировалась с фатальными и нефатальными ССС — HADS-D ≥ 8 баллов; RR 1,46, 95% ДИ: 1,08-1,98 ($p=0,02$). Надо отдельно отметить, что при построении многофакторных моделей ассоциации тревоги с общей смертностью и ККТ не было найдено ни в группе мужчин, ни в группе женщин.

Выводы работ, которые были связаны с изучением депрессии противоречивы; в 51% исследований указывалось на несомненную связь депрессии со смертностью, в 23% эта связь отрицалась

и в 26% работ сообщалось о смешанных результатах [11]. Эти противоречия носят отчасти технический характер, отчасти фундаментальный. Например, настоящее исследование показало, что у российских мужчин, вклад фактора накопленных ССЗ (≥ 3) в общую смертность значимо более существенный, чем фактор депрессии, тогда как в когорте женщин наличие ССЗ привело к увеличению вклада депрессии в общую смертность. Возможно, поэтому депрессия у мужчин в нашем исследовании не ассоциировалась с ККТ. Полученные результаты требуют продолжения изучения психологических портретов мужчин и женщин в России. К сожалению, на данном этапе анализ ограничен из-за небольшого числа случаев смерти от ССЗ, в связи с чем этот показатель в качестве жесткой конечной точки отдельно не анализировался.

В 2004г в России было выполнено крупное исследование **КООРДИНАТА** (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных АГ и ИБС). Трехлетнее наблюдение показало, что у больных АГ и ИБС клиническая депрессия (вопросник HADS) в 1,6 раза увеличивала риск комбинированных смертельных и несмертельных исходов, в 1,6 раза — риск смерти от ССЗ и в 1,8 раза риск смерти от всех причин [12]. Заметим, что данные, полученные по смертности, практически совпадают с данными настоящего исследования.

Кроме того, клинические исследования, в которых изучалась роль депрессии в течении различных болезней, чаще всего ССЗ, демонстрировали ассоциации с депрессией [13]. Стоит упомянуть работы Гафарова В. В., которые были выполнены в середине 1990-х годов в рамках исследования **MONICA** (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease). Особенность этого исследования состоит в том, что сбор данных происходил при росте смертности до так называемых “сверхсмертных” вершин. Это не умаляет результатов исследования **MONICA**, в котором впервые в стране были получены данные о вкладе психосоциальных переменных в здоровье населения. Исследование было выполнено на популяции г. Новосибирска с использованием теста **MOPSY** (**MONICA**-psychosocial) [14].

Исследователей давно интересовало влияние депрессии на болезни. Через 100 лет после уже упомянутого исследования Jarvis E, в 1952г было начато канадское исследование (the Stirling County, 1952-2011гг), целью которого было изучение влияния депрессии на смертность в течение длительного периода времени. В результате исследования была выявлена достоверная связь депрессии со смертностью у мужчин в течение 3 временных периодов с отношением рисков (hazard ratio, ОР) 2,90, 95% ДИ: 1,69-4,98 в 1952-1967гг, ОР 1,97, 95% ДИ: 1,34-2,89 в 1968-1990гг и ОР 1,52, 95% ДИ: 1,09-

2,13 в 1991-2011гг. Повышенный риск смерти среди женщин был выявлен только в период с 1990г по 2011г — ОР 1,51, 95% ДИ: 1,11-2,05 [15].

Помимо связи депрессии со смертностью, в канадском исследовании обращает на себя внимание, то, что, несмотря на технологический прогресс, равноправие мужчин и женщин и современное лечение, в т.ч. депрессивных расстройств в 1991-2011гг, по сравнению с более ранними временными периодами, у женщин фактор депрессии начал ассоциироваться со смертностью. У мужчин наблюдается обратная тенденция: фактор депрессии с каждым временным периодом меньше влиял на смертность и ОР у мужчин к 1991-2011гг снизилось почти вдвое.

В Шотландском исследовании **Twenty-07 Study**11, где каждые 20 лет исследовалась новая когорта (1932, 1952, 1972гг), многофакторная полная модель (пол, когорта, одиночество, серьезное заболевание, социальный класс, курение, алкоголь, ожирение и ЧСС) продемонстрировала достоверную связь депрессии (HADS-D) с общей смертностью ОР 1,15, 95% ДИ: 1,07-1,25. Тревога с общей смертностью ассоциировалась только в неполной модели (пол, когорта, серьезное заболевание) (HADS-A; ОР 1,12, 95% ДИ: 1,02-1,22), полная многофакторная модель эту связь не продемонстрировала (HADS-A; ОР 1,05, 95% ДИ: 0,96-1,14). С применением этих же показателей, была выявлена достоверная ассоциация депрессии и тревоги со смертностью от ССЗ (HADS-D; ОР 1,24, 95% ДИ: 1,07-1,4 и HADS-A; ОР 1,15, 95% ДИ: 1,01-1,32) [16].

В исследовании **HUNT 2** (Health Study of Nord-Trøndelag County) в регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст и пол показана связь депрессии, но не тревоги, со смертностью — ОР 1,52, 95% ДИ: 1,35-1,72 и ОР 1,15, 95% ДИ: 0,98-1,36, соответственно. Причем отношение риска депрессии было схоже с курением — ОР 1,59, 95% ДИ: 1,44-1,75. В полной модели (традиционные и социально-экономические ФР, образование, заболевания и состояния) не смотря на снижение ОР, связь депрессии со смертностью сохранилась 1,2795% ДИ: 1,12-1,43 [17].

Machado MO, et al. (2018) в опубликованном общем обзоре (2 систематических обзора, 17 мета-анализов и 246 исследований) отмечают, что, несмотря на существование связи между депрессией и смертностью при всех оцениваемых условиях и во всех группах населения, причинное влияние депрессии на общую и специфическую смертность остается недоказанным. Поэтому, заключают авторы, на основании данных наблюдательных исследований, борьба с депрессией не приведет к снижению уровня смертности [18].

Противоположное мнение имеют китайские исследователи, которые подчеркивают важность

своевременного лечения депрессии, как меры направленной на снижение смертности. В исследовании the China Kadoorie Biobank (2004–2016гг) RR общей и сердечно-сосудистой смерти составлял 1,32, 95% ДИ: 1,20–1,46 и RR 1,22, 95% ДИ: 1,04–1,44, соответственно, а в исследовании The Dongfeng-Tongji (2008–2016гг) ОР — 1,17, 95% ДИ: 1,06–1,29 и 1,3295% ДИ: 1,14–1,53, соответственно. Причем ассоциация депрессии с общей и сердечно-сосудистой смертностью отмечалась, только у мужчин. У женщин депрессия ассоциировалась с сердечно-сосудистой смертностью (RR 1,19, 95% ДИ: 1,03–1,37) только в исследовании China Kadoorie Biobank [19].

Заключение

Депрессия (HADS-D ≥ 8 и 11 баллов) у российских женщин достоверно ассоциировалась с общей смертностью и ККТ (HADS-D ≥ 8 баллов). У мужчин депрессия (HADS-D ≥ 8 баллов) достоверно ассоциировалась с общей смертностью при включении в модель только традиционных ФР без учета ССЗ в анамнезе. В многофакторных моделях тревога не ассоциировалась с общей смертностью и ККТ в обеих гендерных группах.

Согласно представленным данным, депрессия действительно является скорее маркером, чем ФР, но, возможно, не для женщин >48 лет. В глубине депрессии скрывается множество факторов, вызывающих, провоцирующих и поддерживающих это состояние. Это может быть генетический (наследственный) фактор, фактор одиночества, тяжелой болезни, социальной неустроенности или низкого достатка. Депрессия аккумулирует все эти позиции и выступает кумулятивным маркером риска. Таким образом, очевидно, что депрессия — не только медицинская

проблема, но и социальная, и только сочетание междисциплинарного сотрудничества и поддержки государства (повышение уровня жизни), наряду с медицинской помощью может быть успешным.

Благодарности: авторы статьи выражают глубокую благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ, внесшим большой вклад в получение данных на разных этапах: **Воронеж:** Азарин О. Г., Бабенко Н. И., Бондарцов Л. В., Минаков Э. В., Овсянникова В. В., Фурменко Г. И., Хвостикова А. Е.; **Вологда:** Ильин В. А., Калачикова О. Н., Калашников К. Н., Кондакова Н. А., Леонидова Г. В., Попов А. В., Россошанский А. И., Устинова К. Л.; **Владивосток:** Невзорова В. А., Шестакова Н. В., Мокшина М. В., Родионова Л. В.; **Иваново:** Романчук С. В., Шутемова Е. А., Назарова О. А., Корюлина Л. В.; **Кемерово:** Барбараш О. Л., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Данильченко Я. В., Табакаев М. В., Виниченко Т. А., Черкасс Н. В.; **Красноярск:** Шабалин В. В., Косинова А. А., Руф Р. Р., Евсюков А. А., Топольская Н. В., Данилова Л. К.; **Самара:** Гудкова С. А., Черепанова Н. А.; **Санкт-Петербург:** Шляхто Е. В., Баранова Е. И.; **Оренбург:** Исаева Е. Н., Басырова И. Р., Кондратенко В. Ю., Лопина Е. А., Сафонова Д. В.; **Томск:** Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Шалаев С. В., Медведева И. В., Сторожок М. А.; **Москва:** Деев А. Д., Доценко А. Н., Жернакова Ю. В., Концевая А. В., Метельская В. А., Ощепкова Е. В., Пустеленин А. В.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ-проспективное выполнено в рамках государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

Литература/References

1. Global health estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva. World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html. (дата обращения 18 июня 2021)
2. Mental health. Information sheet 3 October 2019. (In Russ.) Психическое здоровье. Информационный бюллетень от 3 октября 2019. Geneva. World Health Organization [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/facts-in-pictures/detail/mental-health>. (дата обращения 18 июня 2021)
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
4. Data and statistics. Geneva. World Health Organization. (In Russ.) Данные и статистика. Geneva. World Health Organization. [Электронный ресурс] URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/russian-federation/data-and-statistics/infographic-depression-in-the-russian-federation-2017>. (дата обращения 18 июня 2021)
5. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al., on behalf of the participants of the ESSE-RF study. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Russ J Therapeutic archive. 2014;12:52–9. (In Russ.) Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;12:52–9. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
6. Jarvis E. On the comparative liability of males and females to insanity: and their comparative curability and mortality when insane. Am J of Insanity. 1850;7:142–71. [Электронный ресурс] URL: <https://archive.org/details/2558059R.nlm.nih.gov>. (дата обращения 19 июня 2021).

7. Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons, 1965. ISBN: 0-471-48900 X.
8. Nauchno-organizatsionnyy komitet. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 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 исследований. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
10. Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolskiy AV. Comparative assessment of the CES-D, BDE and HADS (d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Jur Neur and Psychiatrist*. 2003;5:11-7. (In Russ.) Андриюшенко А.В., Дробизhev М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Журн неврол и психиатр. 2003;5:11-7.
11. Schulz R, Drayer RA, Rollma BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry*. 2002;52(3):205-25. doi:10.1016/s0006-3223(02)01423-3.
12. Oganov RG, Pogossova GV, Koltunov IE, et al. Depressive symptoms worsen cardiovascular prognosis and shortens length of life in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Russ J Cardiology*. 2011;2:59-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;2:59-66.
13. Belyalov FI. Mental disorders in the practice of a therapist. Irkutsk. RIO IGMAPO. 2014; 341 p. (In Russ.) Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. Иркутск. RIO IGMAPO. 2014; 341 с. ISBN: 978-5-89786-088-3.
14. Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender characteristics of the risk of developing cardiovascular diseases in the population with symptoms of depression in Siberia (WHO program "MONICA-psychosocial"). *Russ J Therapeutic Archive*. 2017;89(9):60-7. (In Russ.) Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с симптомами депрессии в Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). Терапевтический архив. 2017;89(9):60-7. doi:10.17116/terarkh201789960-67.
15. Gilman SE, Sucha E, Kingsbury M, et al. Depression and mortality in a longitudinal study: 1952-2011. *CMAJ*. 2017;189:E1304-10. doi:10.1503/cmaj.170125.
16. Hannah MK, Batty GD, Benzeval M. Common mental disorders and mortality in the West of Scotland Twenty-07 Study: comparing the General Health Questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67:558-63. doi:10.1136/jech-2012-201927.
17. Mykletun A, Bjerkeset O, Шверланд S, et al. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *BJ Psych*. 2009;195:118-25. doi:10.1192/bjp.bp.108.054866.
18. Machado MO, Veronese N, Sanches M, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. *BMC Med*. 2018;16:112. doi:10.1186/s12916-018-1101-z.
19. Meng R, Yu C, Liu N, et al. Association between Depression and All-cause and Cardiovascular Mortality in Chinese Adults. *JAMA*. 2020;3(2):e1921043. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21043.

Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново

Ершова А. И.¹, Балахонова Т. В.^{2,3}, Мешков А. Н.¹, Куценко В. А.¹, Яровая Е. Б.¹, Шальнова С. А.¹, Лищенко Н. Е.⁴, Новикова А. С.⁴, Александрова Е. Л.⁴, Шутимова Е. А.⁴, Белова О. А.⁴, Рачкова С. А.⁴, Бойцов С. А.^{2,5}, Драпкина О. М.¹

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

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Москва; ⁴ОБУЗ Кардиологический диспансер. Иваново; ⁵ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить распространенность атеросклероза сонных (СА) и бедренных артерий (БА) у представителей российской популяции преимущественно среднего возраста на примере представительной выборки одного из регионов Центральной России.

Материал и методы. В анализ включены участники исследования АТЕРОГЕН-Иваново (субисследования ЭССЕ-РФ, проводимого в Ивановской области), достигшие на момент контакта 40-67 лет, которых приглашали для проведения ультразвукового исследования СА и БА — оценки наличия атеросклеротических бляшек (АСБ). Было обследовано 1102 чел., что составило >80% исходной выборки соответствующего возраста.

Результаты. Возраст исследуемых составил 54 [48; 60] лет, мужчины — 28% участников исследования. Только 11,2% исследуемых принимали статины. 30,9% имели низкий сердечно-сосудистый риск (ССР), 35,6% — умеренный ССР, 21,8% — высокий ССР и 11,8% — очень высокий ССР. Частота наличия хотя бы одной АСБ в СА или БА составила 73,6%. Распространенность каротидного атеросклероза СА составила 76,4% у мужчин и 59,1% у женщин, феморального атеросклероза БА — 54,9% и 28,3%, соответственно, причем АСБ выявляли уже в 40 лет. Частота наличия АСБ достоверно увеличивалась с возрастом, за исключением каротидного атеросклероза у мужчин, значимый прирост частоты которого прекратился в 45 лет.

Заключение. Среди представителей ивановской популяции 40-67 лет, где более половины имеют низкий или умеренный ССР, наблюдается высокая распространенность каротидного и феморального атеросклероза, что свидетельствует о высоком потенциале использования ультразвуковых методов диагностики субклинического атеросклероза в оценке ССР у лиц данного возрастного диапазона.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, бедренные артерии, распространенность, ультразвуковое исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/07-2021

Рецензия получена 17/07-2021

Принята к публикации 23/07-2021



Для цитирования: Ершова А. И., Балахонова Т. В., Мешков А. Н., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Лищенко Н. Е., Новикова А. С., Александрова Е. Л., Шутимова Е. А., Белова О. А., Рачкова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alersh@mail.ru

Тел.: +7 (916) 559-85-36

[Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, в.н.с., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Балахонова Т. В. — профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования, г.н.с., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Лищенко Н. Е. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5168-7007, Новикова А. С. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0034-6557, Александрова Е. Л. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7057-8447, Шутимова Е. А. — д.м.н., профессор, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5324-3570, Белова О. А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Рачкова С. А. — главный врач, ORCID: 0000-0003-0833-8201, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study

Ershova A. I.¹, Balakhonova T. V.^{2,3}, Meshkov A. N.¹, Kutsenko V. A.¹, Yarovaya E. B.¹, Shalnova S. A.¹, Lishchenko N. E.⁴, Novikova A. S.⁴, Aleksandrova E. L.⁴, Shutemova E. A.⁴, Belova O. A.⁴, Rachkova S. A.⁴, Boytsov S. A.^{2,5}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²National Medical Research Center of Cardiology. Moscow;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ⁴Cardiology dispensary. Ivanovo; ⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Aim. To study the prevalence of carotid (CA) and femoral artery (FA) atherosclerosis among Russian population, mainly in middle age group, using a representative sample of one of the Central Russian regions.

Material and methods. The analysis included participants of the ATEROGEN-Ivanovo study (sub-study of the ESSE-RF conducted in the Ivanovo region) aged 40–67 years, who were invited for CA and FA ultrasound to assess plaque presence. A total 1102 people were examined, which was >80% of the original sample.

Results. The age of subjects was 54 [48; 60] years (men, 28%). Only 11,2% of participants took statins; 30,9% had low cardiovascular risk (CVR), 35,6% — moderate CVR, 21,8% — high CVR, and 11,8% — very high CVR. The incidence of at least one plaque in CA or FA was 73,6%. The prevalence of CA atherosclerosis was 76,4% in men and 59,1% in women, FA atherosclerosis — 54,9% and 28,3%, respectively. Furthermore, plaques were detected already at the age of 40. The incidence of plaques significantly increased with age, with the exception of carotid atherosclerosis in men, a significant increase in the incidence of which stopped at 45 years of age.

Conclusion. Among the Ivanovo population aged 40–67 with a predominance of low-to-moderate CVR patients, there is a high prevalence of carotid and femoral atherosclerosis, which indicates a high potential for using ultrasound for diagnosing subclinical atherosclerosis in assessing CVR in people of this age range.

Keywords: atherosclerosis, carotid arteries, femoral arteries, prevalence, ultrasound.

Relationships and Activities: none.

Ershova A. I.* ORCID: 0000-0001-7989-0760, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Lishchenko N. E. ORCID: 0000-0001-5168-7007, Novikova A. S. ORCID: 0000-0003-0034-6557, Aleksandrova E. L. ORCID: 0000-0001-7057-8447, Shutemova E. A. ORCID: 0000-0002-5324-3570, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Rachkova S. A. ORCID: 0000-0003-0833-8201, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
alersh@mail.ru

Received: 10/07-2021

Revision Received: 17/07-2021

Accepted: 23/07-2021

For citation: Ershova A. I., Balakhonova T. V., Meshkov A. N., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Shalnova S. A., Lishchenko N. E., Novikova A. S., Aleksandrova E. L., Shutemova E. A., Belova O. A., Rachkova S. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2994. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2994

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БА — бедренная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, СА — сонная артерия, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, АТЕРОГЕН-Иваново — исследование, направленное на изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в т.ч. с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска, в рамках когортного проспективного исследования (субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ), ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Задачи ультразвукового исследования (УЗИ) сонных (СА) и бедренных артерий (БА) за последние годы претерпели изменения: это не только выявление значимых атеросклеротических бляшек (АСБ), сужающих просвет сосуда более чем на 50% и/или имеющих признаки нестабильности, но и диагностика субклинического атеросклероза с целью последующей оценки сердечно-сосудистого риска (ССР). Так, согласно рекомендациям 2019г по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS), наличие АСБ в СА и/или БА, выявленное при УЗИ, следует рассматривать как модификатор низкого или умеренного ССР (класс рекомендаций — Па, уровень доказательности — В) и относить пациентов с АСБ в СА и/или БА к ка-

тегории лиц, как минимум, высокого ССР [1]. При этом стоит заметить, что потенциал субклинического атеросклероза как маркера ССР распространяется преимущественно на лиц молодого и среднего возраста, т.к. лица >65 лет, согласно шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), относятся к категории, как минимум, высокого риска, при котором, в отличие от более низкого риска, медикаментозная профилактическая терапия показана вне зависимости от степени выраженности периферического атеросклероза [1]. Важным представляется изучение распространенности каротидного и/или феморального атеросклероза в популяции лиц молодого и среднего возраста, что даст понимание того, какая доля потенциально должна быть переклассифицирована на основании только данных о наличии АСБ в СА и/или БА, а, следовательно, оценить долю пациентов, которым необходимо назначить гиполипидемическую терапию [2].

Анализ литературы свидетельствует о недостаточной изученности распространенности каротидного атеросклероза в российской популяции, большой вариабельности частоты атеросклероза СА в разных популяциях, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, что может быть обусловлено как разным набором факторов риска (ФР) в отдельных популяциях, так и различиями в методических подходах [3]. Данные о распространенности субклинического феморального атеросклероза в российской популяции отсутствуют. Исследований, в которых одновременно оценивалась частота каротидного и феморального атеросклероза, крайне мало.

Таким образом, целью работы было изучить распространенность атеросклероза СА и БА у представителей российской популяции преимущественно среднего возраста на примере представительной выборки одного из регионов Центральной России (Ивановская область).

Материал и методы

Формирование выборки исследования. В исследование вошли участники исследования АТЕРОГЕН-Иваново — исследования, направленного на изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в т.ч. с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов ССР, в рамках когортного проспективного исследования [4]. АТЕРОГЕН-Иваново — субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проводящееся в Ивановской области (ЭССЕ-Иваново). ЭССЕ-РФ — это многоцентровое популяционное исследование, начавшееся в 2012г и включающее в себя ряд регионов России, различающихся по климатическим, географическим, экономическим и демографическим характеристикам [5]. В рамках ЭССЕ-РФ в каждом регионе на базе лечебно-профилактических учреждений по территориальному принципу была сформирована систематическая стратифицированная многоступенчатая, случайная выборка (~2 тыс. человек в возрасте от 25 до 64 лет). Участники ЭССЕ-Иваново (1883 чел. в возрасте 25-64 лет) были включены в исследование в период с сентября по октябрь 2012г.

В рамках исследования АТЕРОГЕН-Иваново в 2013-2015гг всех участников ЭССЕ-Иваново, достигших на момент контакта 40-67 лет, приглашали для проведения УЗИ СА и БА. Было обследовано 1102 чел. из 1325 чел. соответствующего возраста, что составило >80% исходной выборки.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России). Информированное согласие на участие в исследовании пациенты подписывали на этапе проведения ЭССЕ-Иваново.

Демографические, клинические и лабораторные данные. Для описания группы исследования были использованы демографические и клинические данные, полученные во

время анкетирования в рамках ЭССЕ-Иваново [5]. Под курением понимали курение на текущий момент (курение на момент заполнения анкеты или прекращение курения давностью не >1 года) или курение в анамнезе (прекращение курения давностью >1 года до момента заполнения анкеты). Эпидемиологический диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) верифицировали в соответствии с современными клиническими рекомендациями с помощью данных медицинской документации, подтверждающей наличие ИБС, или при прямом контакте с пациентом, при средней или высокой предстесовой вероятности ИБС, с помощью нагрузочных тестов или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий.

В анализ были включены лабораторные данные, полученные во время проведения ЭССЕ-Иваново. ССР оценивали строго в соответствии с рекомендациями ESC и EAS 2019г [1], за исключением оценки ССР у пациентов с сахарным диабетом (СД). Ввиду отсутствия информации о продолжительности наличия у пациента СД, а также данных о поражении органов-мишеней, было принято решение пациентов с СД и 0-2 ФР относить к категории высокого риска, с СД и ≥3 ФР — к категории очень высокого риска.

УЗИ СА и БА. УЗИ СА и БА проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 12-5 МГц (Samsung Medison MySono U6). Исследования были проведены тремя врачами функциональной диагностики, прошедшими тренинг по проведению УЗИ артерий в соответствии с протоколом данного исследования. Тренинг проводил врач-эксперт в области УЗИ артерий.

При дуплексном сканировании каротидного бассейна были исследованы с обеих сторон общая СА (на всем ее протяжении) и внутренняя СА (на участке, доступном для ультразвуковой визуализации). При дуплексном сканировании феморального бассейна были исследованы с обеих сторон общая БА (на всем протяжении) и поверхностная БА (1,5 см проксимального отдела).

АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда на >50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа на >1,5 мм, выступающее в просвет сосуда [6].

Статистический анализ. Статистический анализ проведен при помощи среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Он вычисляется как разность между средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию <0,2, то для него приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если хотя бы одно из условий нарушено, то для параметра приведены медиана и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась критерием Манна-Уитни, для дискретных — точным критерием Фишера. Если р-значение точного критерия Фишера нельзя было вычислить аналитически, то р-значение определяли с помощью метода Монте-Карло для реализации с одним миллионом перестановок. Стандартизация проведена прямым методом на основе данных переписи населения России 2010г. Ве-

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования

Показатели	Все	Мужчины (n=305)	Женщины (n=797)	p-значение
Возраст, годы	54 [48; 60]	52 [47; 59]	55 [49; 60]	0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±6,1	29,1±4,8	30,1±6,5	0,038
Курение в прошлом, n (%)	176 (16,0%)	109 (35,7%)	67 (8,4%)	<0,0005
Текущее курение, n (%)	148 (13,4%)	87 (28,5%)	61 (7,7%)	<0,0005
Общий холестерин, ммоль/л	5,75±1,14	5,53±1,18	5,83±1,12	<0,0005
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,45±0,34	1,28±0,29	1,51±0,33	<0,0005
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,43±1,16	3,33±1,15	3,47±1,17	0,087
Триглицериды, ммоль/л	1,34 [0,96; 1,93]	1,46 [1,01; 2,14]	1,29 [0,94; 1,84]	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [5,0; 5,8]	5,5 [5,1; 5,9]	5,3 [5,0; 5,7]	<0,0005
С-реактивный белок, мг/л	1,68 [0,80; 3,59]	1,33 [0,68; 2,73]	1,87 [0,90; 3,98]	<0,0005
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)*, мл/мин/1,73 м ²	87 [79; 96]	93 [82; 104]	86 [79; 93]	<0,0005
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	140±20	141±17	140±20	0,181
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	86±10	88±10	86±11	0,010
Статинотерапия в анамнезе, n (%)	123 (11,2%)	41 (13,4%)	82 (10,3%)	0,136
Артериальная гипертензия, n (%)	918 (83,3%)	264 (86,6%)	654 (82,1%)	0,086
Сахарный диабет, n (%)	77 (7,0%)	22 (7,2%)	55 (6,9%)	0,895
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	41 (3,7%)	25 (8,2%)	16 (2,0%)	<0,0005
Инсульт, n (%)	29 (2,6%)	10 (3,3%)	19 (2,4%)	0,405

Примечание: данные представлены в виде медианы [Q25; Q75] или M±SD, p-значения при сравнении групп по полу приведены в случае непрерывных переменных для критерия Манна-Уитни, бинарных переменных — точного двустороннего критерия Фишера (или метода Монте-Карло). * — скорость клубочковой фильтрации оценивали с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI).

Таблица 2

Распределение участников исследования в зависимости от ССР

Возраст, годы	ССР, n (%)			
	Низкий	Умеренный	Высокий	Очень высокий
Мужчины	34 (11,1)	119 (39,0)	79 (25,9)	73 (23,9)
Женщины	306 (38,4)	273 (34,3)	161 (20,2)	57 (7,2)

роятности развития атеросклероза в каждом возрастном диапазоне вычисляли с помощью моделей логистической регрессии. Представленные на рисунке 2 точечные оценки распространенности атеросклероза в зависимости от возраста были сглажены при помощи локальной полиномиальной регрессии. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Медиана и интерквартильный размах возраста участников исследования составили 54 [48; 60] лет. 72% исследуемых были женщины. Мужчины значительно превосходили женщин по частоте и уровню таких показателей, как курение, диастолическое артериальное давление, уровни триглицеридов и глюкозы, а женщины — по индексу массы тела, уровням общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка (таблица 1).

Важно отметить, что только 11,2% участников исследования принимали статины до проведения

УЗИ артерий, при этом медиана продолжительности приема статинов составила всего 6 [2; 24] мес.

Среди участников исследования 30,9% имели низкий ССР, 35,6% — умеренный ССР, 21,8% — высокий ССР и 11,8% — очень высокий ССР. При этом с помощью точного критерия Фишера для таблицы сопряженности 2×4 установлено, что распределение мужчин и женщин по уровню ССР статистически значимо различается (p<0,0001) (таблица 2).

Распространенность атеросклероза периферических артерий (наличия хотя бы одной АСБ в СА или БА) в исследуемой выборке составила 73,6%, при этом его частота постепенно увеличивалась с возрастом: с 42,1% в 40-44 года до 93% в 65-67 лет (таблица 3). У мужчин частота периферического атеросклероза в 1,3 раза была достоверно выше, чем у женщин — 84,2 vs 64,7% (p<0,0005). Однако достоверные различия между мужчинами и женщинами по частоте наличия хотя бы одной АСБ в СА или БА наблюдались только в возрасте 40-59 лет,

Таблица 3

Частота наличия периферического атеросклероза (≥ 1 АСБ в СА или БА)

Возраст, годы	Все	Мужчины		Женщины		p-значение
		n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	
40-44	42,1* (31,1-53,1)	55	52,7 (38,8-66,3)	97	32 (22,9-42,2)	0,016
45-49	64,2 (51,4-77)	63	87,3 (76,5-94,4)	113	42,5 (33,2-52,1)	<0,0005
50-54	74,2 (61,2-87,1)	59	88,1 (77,1-95,1)	168	61,7 (53,8-69,1)	<0,0005
55-59	81,5 (68,6-94,5)	58	91,4 (81-97,1)	203	73,3 (66,6-79,2)	0,004
60-64	89,6 (75,3-103,8)	48	91,7 (80-97,7)	165	88,0 (82-92,5)	0,608
65-67	93,0 (69,9-116)	22	100,0 (84,6-100)	51	88,0 (75,7-95,5)	0,168
40-67	73,6 [†] (67,8-79,5)	305	84,2 [§] (73,6-94,7)	797	64,7 [§] (58,6-70,7)	<0,0005

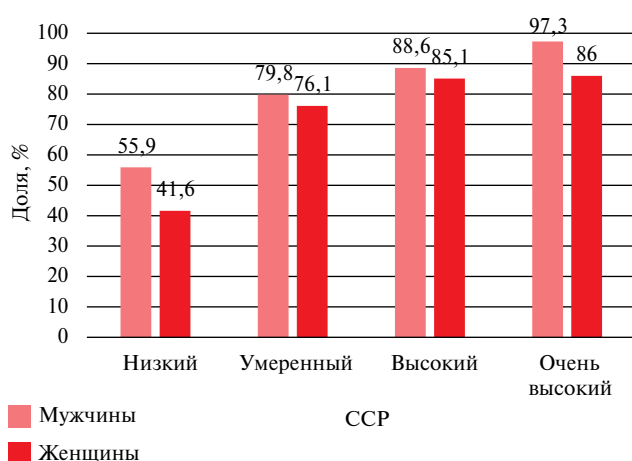
Примечание: * — стандартизация по полу, [†] — стандартизация по полу и возрасту, [§] — стандартизация по возрасту.

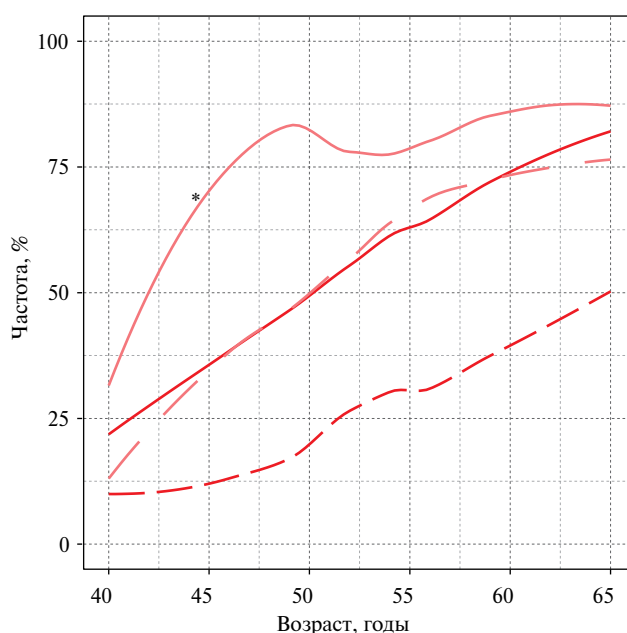
Рис. 1 Распространенность атеросклероза в периферических артериях в зависимости от категории ССР.

с 60 лет различия по частоте периферического атеросклероза между мужчинами и женщинами исчезали.

Высокая распространенность периферического атеросклероза наблюдалась не только у лиц высокого или очень высокого ССР, но и при низком и умеренном ССР (рисунок 1).

Частота каротидного атеросклероза в исследуемой выборке составила 67,1% и увеличивалась с 33,0% в 40-44 года до 88,7% в 65-67 лет (таблица 4). Доля лиц с атеросклерозом в СА была в 1,3 раза выше среди мужчин по сравнению с женщинами — 76,4% vs 59,1% ($p < 0,0005$). Достоверные различия наблюдались в возрастных диапазонах с 40 до 59 лет, с 60 лет различия по частоте каротидного атеросклероза между мужчинами и женщинами исчезали.

Частота феморального атеросклероза была ниже, чем каротидного и составила 40,5%, увеличиваясь с 16% в возрасте 40-44 лет до 54,3% в 60-67 лет (таблица 4). Доля лиц с атеросклерозом в БА была в 1,9 раза выше среди мужчин по сравнению с женщинами (54,9 vs 28,3%, $p < 0,0005$), что было характерно для всех возрастных диапазонов с 45 до



Каротидный атеросклероз

— Мужчины
— Женщины

Феморальный атеросклероз

-- Мужчины
-- Женщины

Рис. 2 Возрастная динамика распространенности каротидного и феморального атеросклероза.

Примечание: точечные оценки распространенности атеросклероза, построенные на основе выборки в зависимости от возраста, были сглажены с помощью локальной полиномиальной регрессии. На кривой * отмечен возраст, начиная с которого исчезает значимость моделей зависимости наличия каротидного атеросклероза от возраста.

67 лет. В возрастном диапазоне 40-44 лет различия между мужчинами и женщинами по частоте атеросклероза БА отсутствовали.

В целом в группе исследования во всех возрастных диапазонах частота каротидного атеросклероза была выше, чем феморального ($p < 0,0005$), однако у мужчин с 50 лет различия исчезали.

Таблица 4

Частота выявления атеросклероза в СА и БА

Возраст, годы	Частота, % (95% ДИ)			р-значение
	Все	Мужчины	Женщины	
Каротидный атеросклероз				
40-44	35,0 (25-45,1)*	43,6 (30,3-57,7)	26,8 (18,3-36,8)	0,048
45-49	60,2 (47,8-72,5)	81,0 (69,1-89,8)	40,7 (31,6-50,4)	<0,0005
50-54	66,7 (54,4-78,9)	78,0 (65,3-87,7)	56,5 (48,7-64,2)	0,005
55-59	73,1 (60,9-85,4)	82,8 (70,6-91,4)	65,0 (58,0-71,6)	0,010
60-64	82,4 (68,7-96,1)	85,4 (72,2-93,9)	80,1 (73,2-85,9)	0,529
65-67	88,7 (66,2-100,0)	95,5 (77,2-99,9)	84,0 (70,9-92,8)	0,259
40-67	67,1 (61,5-72,7) [†]	76,4 [§] (66,3-86,5)	59,1 [§] (53,3-64,9)	<0,0005
Феморальный атеросклероз				
40-44	16,0 (9,1-22,9)	20,8 (10,8-34,1)	11,5 (5,9-19,6)	0,150
45-49	25,1 (16,9-33,3)	38,7 (26,6-51,9)	12,4 (6,9-19,9)	<0,0005
50-54	41,6 (31,4-51,8)	58,6 (44,9-71,4)	26,3 (19,8-33,7)	<0,0005
55-59	49,1 (38,3-59,9)	70,2 (56,6-81,6)	31,3 (25-38,2)	<0,0005
60-64	57,7 (45,8-69,6)	70,8 (55,9-83)	47,6 (39,8-55,5)	0,005
65-67	54,3 (36,1-72,5)	77,3 (54,6-92,2)	38,0 (24,7-52,8)	0,004
40-67	40,5 (36-45)	54,9 (46,2-63,5)	28,3 (24,3-32,2)	<0,0005
Сочетание каротидного и феморального атеросклероза				
40-44	8,7 (3,6-13,8)	11,3 (4,3-23)	6,2 (2,3-13,1)	0,348
45-49	21,1 (13,6-28,6)	32,3 (20,9-45,3)	10,6 (5,6-17,8)	0,001
50-54	34,1 (24,9-43,3)	48,3 (35-61,8)	21,4 (15,5-28,4)	<0,0005
55-59	40,7 (30,7-50,7)	61,4 (47,6-74)	23,3 (17,6-29,7)	<0,0005
60-64	50,5 (39,3-61,8)	64,6 (49,5-77,8)	39,8 (32,3-47,6)	0,003
65-67	50,0 (32,5-67,6)	72,7 (49,8-89,3)	34,0 (21,2-48,8)	0,004
40-67	33,9 (29,7-38,1)	47,0 (38,9-55)	22,8 (19,2-26,3)	<0,0005
Атеросклероз только в СА				
40-44	24,9 (16,3-33,4)	30,2 (18,3-44,3)	19,8 (12,4-29,2)	0,163
45-49	38,9 (29,1-48,8)	48,4 (35,5-61,4)	30,1 (21,8-39,4)	0,021
50-54	32,4 (24,3-40,5)	29,3 (18,1-42,7)	35,1 (27,9-42,8)	0,519
55-59	32,2 (24,9-39,5)	21,1 (11,4-33,9)	41,6 (34,7-48,7)	0,005
60-64	31,9 (24,1-39,7)	20,8 (10,5-35)	40,4 (32,8-48,2)	0,016
65-67	38,7 (24,6-52,8)	22,7 (7,8-45,4)	50 (35,5-64,5)	0,039
40-67	32,8 (29,1-36,5)	28,9 (22,8-35)	36,2 (31,7-40,7)	0,054
Атеросклероз только в БА				
40-44	7,1 (2,6-11,6)	9,1 (3-20)	5,2 (1,7-11,6)	0,497
45-49	4,0 (0,7-7,3)	6,3 (1,8-15,5)	1,8 (0,2-6,2)	0,189
50-54	7,3 (3,1-11,6)	10,2 (3,8-20,8)	4,8 (2,1-9,2)	0,204
55-59	8,2 (4,2-12,3)	8,6 (2,9-19)	7,9 (4,6-12,5)	0,791
60-64	7,1 (3,2-11)	6,2 (1,3-17,2)	7,8 (4,2-13)	1,000
65-67	4,2 (-0,7-9,1)	4,5 (0,1-22,8)	4,0 (0,5-13,7)	1,000
40-67	6,5 (4,8-8,2)	7,8 (4,6-10,9)	5,4 (3,8-7,1)	0,215

Примечание: * — стандартизация по полу, [†] — стандартизация по полу и возрасту, [§] — стандартизация по возрасту.

При исследовании возрастной динамики распространенности атеросклероза СА и БА с помощью набора моделей логистической регрессии с последовательным рассмотрением зависимости распространенности от возраста в различных возрастных диапазонах с уменьшением возраста на 1 год (40-65 лет, 41-65 лет, 42-65 лет, 43-65 лет и т.д.), было показано, что распространенность как каротидного, так и феморального атеросклероза у жен-

щин и феморального атеросклероза у мужчин увеличивалась с возрастом ($p < 0,0005$), при этом при сужении возрастного диапазона, начиная с 45 лет (отмечено на рисунке 2 звездочкой), модель зависимости наличия каротидного атеросклероза от возраста для мужчин теряла свою значимость ($p = 0,13$).

Доля лиц, у которых были АСБ 1) только в СА, 2) только в БА, 3) и в СА, и БА, 4) без АСБ, составляла: 32,8, 6,5, 33,9 и 26,8%, соответственно

(таблица 4). Для мужчин характерна более высокая частота сочетания каротидного и феморального атеросклероза ($p < 0,0005$) и более низкая частота отсутствия АСБ в обоих сосудистых бассейнах ($p < 0,0005$). При этом по частоте изолированного атеросклероза, только в СА или только в БА, мужчины и женщины не различались ($p > 0,05$).

Обсуждение

Настоящее исследование является частью ЭССЕ-РФ, в рамках которого в нескольких регионах проводилось ультразвуковое исследование СА с целью последующей оценки распространенности каротидного атеросклероза в соответствующем регионе. Ранее были опубликованы данные о распространенности каротидного атеросклероза только в томской популяции. В представленном исследовании впервые в России изучена распространенность феморального атеросклероза, а также на одной и той же выборке — частота каротидного и феморального атеросклероза. Выявлена высокая распространенность атеросклероза как сонных, так и бедренных артерий (76,4 и 54,9% у мужчин и 59,1 и 28,3% у женщин), притом, что среди участников исследования 66,5% лиц имели низкий или умеренный ССР.

Данные о распространенности каротидного атеросклероза значительно варьируют от популяции к популяции и обычно в популяциях выявляют более низкую частоту атеросклероза, чем была получена в данном исследовании. Так, в немецкой популяции (исследование 1988г) частота каротидного атеросклероза составила 23,9% среди лиц 25-65 лет [7]. В итальянской популяции лиц в возрасте 18-99 лет у мужчин в 40-49 лет частота выявления АСБ в СА составила 2,9%, 50-59 лет — 20,5%, 60-69 лет — 35,6%, у женщин в возрасте 40-49 лет — 0,8%, 50-59 лет — 8,1%, 60-69 лет — 29,8% [8]. В другой итальянской популяции 40-69 лет ($n=909$) распространенность каротидного атеросклероза составила 29,3% у мужчин и 18,7% у женщин, при этом частота в возрастных декадах 40-49, 50-59, 60-69 лет была, соответственно, 8,2, 39,7, 66,4% у мужчин и 3,3, 22,3, 48,7% у женщин [9]. У представителей белой расы 45-64 лет, проживающих в США, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), частота наличия АСБ в каротидном бассейне составила 26,8, 35,4, 46, и 53,4%, соответственно в 45-49, 50-54, 55-59 и 60-64 года. У женщин также был выявлен тренд постепенного увеличения частоты атеросклероза с возрастом: 18, 23,3, 35,4 и 41,6% в соответствующих возрастных группах [10]. Сопоставимая частота была получена в норвежской популяции: среди мужчин 35-44 лет доля лиц с АСБ в СА составила 14,9%, 45-54 лет — 32%, 55-64 лет — 52,2%, среди женщин 35-44 лет — 10,8%, 45-54 лет — 18,2%, 55-64 лет — 40,3% [11]. Обращает на себя внимание, что в японской популяции, где бре-

мя ФР атеросклероза отличается в меньшую сторону от американской и норвежской популяций, АСБ в СА были выявлены с частотой, сопоставимой с распространенностью каротидного атеросклероза в настоящем исследовании: у 79% мужчин и 66,2% женщин в возрасте 50-59 лет и у 91,3% мужчин и 79,5% женщин в возрасте 60-69 лет [12].

Исследований, в которых изучалась бы частота феморального атеросклероза, крайне мало. Сопоставимые с АТЕРОГЕН-Иваново результаты были получены при обследовании британской популяции: в возрасте до 60 лет частота наличия АСБ в БА составила 51% [13].

Различия в распространенности атеросклероза могут быть обусловлены как разным набором ФР в отдельных популяциях, так и различиями в методических подходах к оценке АСБ. Подтверждением вышесказанного является прямое сравнение двух исследований по оценке распространенности атеросклероза СА в норвежской (исследование Tromso) и исландской (исследование REFINE-Reykjavik — Risk Evaluation For INfarct Estimates)-Reykjavik study) популяциях, которое выявило различия и в методологических подходах к определению АСБ, и в перечне ФР атеросклероза [3]. В ивановской популяции, представленной в настоящей работе, обращает на себя внимание наличие широкого спектра традиционных ФР, встречающихся с высокой частотой.

Следует заметить, что исследования по оценке распространенности периферического атеросклероза выполнялись в разные временные периоды, за которые разрешающая способность ультразвуковых аппаратов значительно улучшилась. В ряде предыдущих исследований даже отсутствовало четкое определение АСБ. Преимуществом настоящего исследования является четкий методический подход, точное соответствие определению АСБ Манхеймовского консенсуса 2011г, согласно которому АСБ — это (1) структура, выступающая в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной толщины комплекса интима-медиа прилегающих участков стенки сосуда, или (2) структура, выступающая в просвет сосуда более чем на 1,5 мм [6]. Обычно в исследованиях используют первую часть определения, при этом именно второй критерий, т.е. утолщение на 50% больше, чем близлежащий участок, позволяет обнаружить более ранние атеросклеротические изменения. Следует заметить, что в упомянутом выше исследовании японской популяции, где была получена более высокая частота каротидного атеросклероза как раз и был применен более чувствительный методологический подход: под АСБ в исследовании понимали утолщение ТИМ $> 1,1$ мм [12]. И, напротив, в исследовании, в котором изучалась норвежская популяция, наличие АСБ оценивали только в правой СА [11].

Важно отметить, что в настоящем исследовании, высокую частоту атеросклероза как СА, так и БА выявляли уже с 40 лет как у мужчин, так и у женщин. В возрастном диапазоне 40-44 лет распространенность феморального и каротидного атеросклероза составила 20,8 и 43,6% у мужчин и 11,5 и 28,6% у женщин. Значительно более низкая частота каротидного атеросклероза была выявлена в томской популяции: у мужчин в возрасте 35-44 лет — у 13,4%, у женщин 35-44 лет — у 4,0% [14]. В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) атеросклероз в возрасте 40-44 лет также обнаруживался как в подвздошно-бедренных, так и в СА, частота была значительно выше, чем в томской популяции, но прослеживалась обратная настоящему исследованию закономерность: в подвздошно-бедренных артериях атеросклероз встречался чаще, чем в СА — у 37 и 28% мужчин и у 20 и 19% женщин, соответственно [15]. Следует отметить, что в настоящей работе более высокая частота каротидного атеросклероза по сравнению с феморальным наблюдалась у женщин во всех возрастных диапазонах, у мужчин — только до 50 лет. Более высокая частота выявления АСБ у мужчин по сравнению с женщинами, вероятно, во многом обусловлена вкладом курения в развитие атеросклероза: 64% мужчин vs 16,1% женщин курили либо до исследования, либо на момент включения в ЭССЕ-РФ.

По частоте изолированного атеросклероза в СА или БА в нашем исследовании мужчины и женщины не различались: 28,9 vs 36,2% и 7,8 vs 5,4%, соответственно. При этом, например, в ис-

следовании Postley JE и др. (2009) при оценке атеросклероза одновременно в СА и БА у лиц низкого и умеренного ССР АСБ только в БА, при их отсутствии в СА, были обнаружены у 56% женщин и 31% мужчин [16]. Потенциальная вероятность наличия атеросклероза только в СА или только БА указывает на необходимость обследования сразу двух сосудистых бассейнов при диагностике субклинического атеросклероза с целью определения ССР.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Во-первых, исследование было проведено на представительной выборке только одного из российских регионов (Ивановской области) и не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю российскую популяцию. Во-вторых, клинические данные об участниках исследования были собраны в 2012г, а УЗИ СА и БА проводилось спустя 2-3 года.

Заключение

Результаты настоящей работы указывают на высокую распространенность каротидного и феморального атеросклероза в представительной выборке жителей Ивановской области 40-67 лет, среди которых более половины имеют низкий или умеренный ССР. Это свидетельствует о высоком потенциале использования ультразвуковых методов диагностики субклинического атеросклероза в оценке ССР у лиц данного возрастного диапазона.

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

Литература/References

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Thorsson B, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINE-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study. BMJ Open. 2018;8(5):e019385. doi:10.1136/bmjopen-2017-019385.
4. Meshkov AN, Boitsov SA, Ershova AI, et al. The ATHEROGEN-IVANOVO trial "Investigation of the specific features of the development and progression of ATHERO sclerosis at various sites, including those with a view to the GENetic and epigenetic cardiovascular risk factors — the ESSE-IVANOVO substudy" — design, bioinformation analysis algorithms, and exome sequencing results in pilot group patients. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):11-20. (In Russ.) Мешков А. Н., Бойцов С. А., Ершова А. И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО "Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО — дизайн, алгоритм. Профилактическая медицина. 2013;16(6):11-20.
5. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. 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.
6. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.

7. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr.* 1988;66 Suppl 11:58-65.
8. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke.* 1992;23(12):1705-11. doi:10.1161/01.str.23.12.1705.
9. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(5):661-8. doi:10.1161/01.atv.13.5.661.
10. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke.* 1994;25(12):2377-83. doi:10.1161/01.str.25.12.2377.
11. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, et al. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: The Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(12):3007-13. doi:10.1161/01.atv.19.12.3007.
12. Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: The Suita study. *Stroke.* 1997;28(3):518-25. doi:10.1161/01.str.28.3.518.
13. Leng GC, Papacosta O, Whincup P, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;152(1):167-74. doi:10.1016/s0021-9150(99)00447-5.
14. Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension.* 2014;11(4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11(4):37-42. doi:10.26442/SG29046.
15. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation.* 2015;131(24):2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
16. Postley JE, Perez A, Wong ND, et al. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York physicians study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(10):1145-51. doi:10.1016/j.echo.2009.07.010.

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 (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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

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

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

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

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Периодичность: 8 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 20 5’2021 Часть 3

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

Кутышенко 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.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
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 (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

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 5'2021 Part 3

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

Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Горный Б. Э., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю., Еганян Р. А., Елиашевич С. О., Измайлова О. В., Лавренова Е. А., Лищенко О. В., Скрипникова И. А., Швабская О. Б., Шишкова В. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Методические рекомендации разработаны как практический документ для медицинских специалистов, работающих в области профилактической медицины, с целью расширения и совершенствования оказания этого вида медицинской услуги взрослому населению. Методические рекомендации включают информационно-содержательную часть для медицинских специалистов и практическую часть для пациентов, представленную в формате памяток, содержат основные разделы — здоровое питание, коррекция пищевых привычек, вопросы модификации рациона при основных алиментарно-зависимых факторах риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ожирение, нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов, снижение минеральной плотности костной ткани. Предназначены они для медицинских специалистов, работающих в сфере профилактики, для врачей и среднего медицинского персонала кабинетов и отделений медицинской профилактики, центров общественного здоровья и медицинской профилактики, специалистов здорового образа жизни, преподавателей медицинских образовательных учреждений, для специалистов, разрабатывающих и реализующих образовательные программы для пациентов, а также для медицинских специалистов терапевтического профиля.

Ключевые слова: алиментарно-зависимые факторы риска, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипергликемия, диета, диетологическое консультирование, дислипидемия, здоровое питание, ожирение, пищевые привычки, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/06-2021

Принята к публикации 01/07-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Горный Б. Э., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю., Еганян Р. А., Елиашевич С. О., Измайлова О. В., Лавренова Е. А., Лищенко О. В., Скрипникова И. А., Швабская О. Б., Шишкова В. Н. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2952. doi:10.15829/1728-8800-2021-2952

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 997-76-50

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Карамнова Н. С.* — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Горный Б. Э. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-9589-0186, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0348-4480, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Еганян Р. А. — к.м.н., в.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-2985-5876, Елиашевич С. О. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0143-0849, Измайлова О. В. — к.м.н., ведущий редактор отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7989-6844, Лавренова Е. А. — врач эндокринолога-диетолог, н.с. отдела прикладных и фундаментальных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-1429-8154, Лищенко О. В. — к.м.н., н.с. лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4939-7868, Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Шишкова В. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1042-4275].

Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ)

Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Gornyy B. E., Dadaeva V. A., Drozdova L. Yu., Yeganyan R. A., Eliashevich S. O., Izmailova O. V., Lavrenova E. A., Lischenko O. V., Skripnikova I. A., Shvabskaya O. B., Shishkova V. N.

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

The methodological guidelines are developed as a practical document for medical specialists working in the field of preventive medicine, in order to expand and improve the provision of this type of medical service to the adult population. The methodological guidelines include an informational and informative part for medical specialists and a practical part for patients, presented in the format of memos, contain the main sections—healthy nutrition, correction of eating habits, issues of modifying the diet for the main alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases, such as arterial hypertension, obesity, disorders of lipid, carbohydrate and purine metabolism, a decrease in bone mineral density. They are intended for medical specialists working in the field of prevention, for doctors and secondary medical personnel of offices and departments of medical prevention, public health and medical prevention centers, healthy lifestyle specialists, teachers of medical educational institutions, for specialists who develop and implement educational programs for patients, as well as for medical specialists of a therapeutic profile.

Keywords: alimentary-dependent risk factors, arterial hypertension, hyperuricemia, hyperglycemia, diet, dietary counseling, dyslipidemia, healthy eating, obesity, eating habits, chronic non-communicable diseases.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-

2062-1536, Gornyy B. E. ORCID: 0000-0002-9589-0186, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Yeganyan R. A. ORCID: 0000-0002-2985-5876, Eliashevich S. O. ORCID: 0000-0003-0143-0849, Izmailova O. V. ORCID: 0000-0002-7989-6844, Lavrenova E. A. ORCID: 0000-0003-1429-8154, Lischenko O. V. ORCID: 0000-0002-4939-7868, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Shishkova V. N. ORCID: 0000-0002-1042-4275.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 16/06-2021

Accepted: 01/07-2021

For citation: Drapkina O. M., Karamnova N. S., Kontsevaya A. V., Gornyy B. E., Dadaeva V. A., Drozdova L. Yu., Yeganyan R. A., Eliashevich S. O., Izmailova O. V., Lavrenova E. A., Lischenko O. V., Skripnikova I. A., Shvabskaya O. B., Shishkova V. N. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2952. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2952

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЗ — алиментарно-зависимые заболевания, АЗФР — алиментарно-зависимые факторы риска, АО — абдоминальное ожирение, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВОО — величина основного обмена, ГГ — гипергликемия, ГИ — гликемический индекс, ГН — гликемическая нагрузка, ГГТ — гипертриглицеридемия, ГУ — гиперурикемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ЖК — жирные кислоты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖТ — жировая ткань, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ЗП — здоровое питание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИзБМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевиная кислота, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, МПК — минеральная плотность костной ткани, МС — метаболический синдром, МТ — масса тела, НЖК — насыщенные жирные кислоты, НФА — низкая физическая активность, ОТ — окружность талии, Ож — ожирение, ОХС — общий холестерин крови, ПВ — пищевые волокна, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СкД — Скандинавская диета, СрД — Средиземноморская диета, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТЖК — транс-изомеры жирных кислот, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС нЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЭССЕ-РФ — "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации", ЭЦ — энергетическая ценность, DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension (диетологические подходы к лечению артериальной гипертензии), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Оглавление

Термины и определения	276
1. Введению	277
2. Питание и здоровье.....	277
2.1. Здоровое питание	278
2.2. Рацион здорового питания	283
2.3. Профилактическое консультирование: оценка пищевых привычек и коррекция рациона	287
3. Коррекция рациона питания при алиментарно-зависимых факторах риска	288
3.1. Артериальная гипертензия	288
3.2. Ожирение и абдоминальное ожирение	292
3.3. Дислипидемия	295
3.4. Гипергликемия	302
3.5. Гиперурикемия	305
3.6. Снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз и остеопенические синдромы)	308
4. Мотивационное консультирование	312
4.1. Основные этапы и навыки мотивационного консультирования	313
5. Технологии дистанционного консультирования	314
6. Эффективность различных форм профилактического консультирования по коррекции питания.....	314
7. Заключение	316
Приложения (информационно-практические материалы)	317
Приложение 1. Вопросник оценки привычек питания с указанием позиций, соответствующих рациону здорового питания.....	317
Приложение 2. Рацион здорового питания: рекомендации пациенту (памятка).....	318
Приложение 3. Рекомендации по питанию для пациента с артериальной гипертензией (памятка)	319
Приложение 3А. Рекомендации пациенту (памятка)	320
Приложение 4. Рекомендации по питанию при ожирении (памятка).....	321
Приложение 5. Рекомендации по питанию при липидных нарушениях (памятка).....	321
Приложение 6. Рекомендации по питанию при повышенном уровне глюкозы крови (памятка)	323
Приложение 7. Рекомендации по питанию при повышенном уровне мочевой кислоты (памятка).....	323
Приложение 8. Рекомендации по питанию при снижении минеральной плотности костной ткани (остеопорозе и остеопенических синдромах) (памятка)	324
Литература/References.....	325

Термины и определения

Алиментарно-зависимые заболевания (АЗ) — болезни, обусловленные недостаточным или избыточным по сравнению с физиологическими потребностями поступлением в организм пищевых веществ.

Алиментарно-зависимые факторы риска (АЗФР) — факторы риска (ФР) неинфекционных заболеваний, связанные с нарушением принципов здорового питания.

Белки — высокомолекулярные азотсодержащие биополимеры, состоящие из L-аминокислот. Выполняют пластическую, энергетическую, каталитическую, гормональную, регуляторную, защитную, транспортную, энергетическую и другие функции.

Витамины — группа эссенциальных микронутриентов, участвующих в регуляции и ферментативном обеспечении большинства метаболических процессов.

Добавленные (свободные) сахара — моно- и дисахариды, внесенные в пищевую продукцию при производстве, приготовлении и/или непосредственном употреблении, в т.ч. натуральные сахара, представленные в меде, сиропах, фруктовых соках и др.

Жиры (липиды) — сложные эфиры глицерина и высших жирных карбоновых кислот, являющиеся важнейшими источниками энергии. До 95% всех липидов — простые нейтральные липиды (глицериды).

Здоровое питание (ЗП) — питание, обеспечивающее рост, нормальное развитие и жизнедеятельность человека, способствующее укреплению его здоровья и профилактике заболеваний.

Йодирование — процесс обогащения йодом соли, предназначенной для потребления людьми.

Макронутриенты — пищевые вещества (белки, жиры и углеводы), необходимые человеку в количествах, измеряемых граммами, обеспечивают пластические, энергетические и иные потребности организма.

Микронутриенты — пищевые вещества (витамины, минеральные вещества и микроэлементы), которые содержатся в пище в очень малых количествах — миллиграммах (мг) или микрограммах (мкг). Они не являются источниками энергии, но участвуют в усвоении пищи, регуляции функций, осуществлении процессов роста, адаптации и развития организма.

Насыщенные жирные кислоты (НЖК) — алифатические одноосновные карбоновые кислоты с открытой неразветвленной цепью, содержащей четное число атомов углерода, соединенных одинарными связями.

Продукты с низким содержанием жира — продукты, в которых жир составляет ≤ 3 г/100 г для твердой пищевой продукции или $\leq 1,5$ г/100 мл для жидкостей.

Поваренная соль (хлорид натрия) — пищевая соль с химической формулой NaCl.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — алифатические одноосновные карбоновые кислоты, содержащие одну и более двойных связей.

ПНЖК ω -3 и ПНЖК ω -6 — ПНЖК, у которых первые двойные связи, если считать от CH_3 группы, находятся после третьего или шестого атома углерода, соответственно.

Пищевые волокна (ПВ) — высокомолекулярные углеводы (целлюлоза, пектины и др., в т.ч. некоторые резистентные к амилазе виды крахмалов) главным образом растительной природы, устойчивые к перевариванию и усвоению в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Транс-изомеры жирных кислот (ТЖК) — ненасыщенные жирные кислоты, как минимум, с одной двойной связью в транс-конфигурации.

Углеводы — полиатомные альдегидо- и кетоспирты, простые (моносахариды и дисахариды), сложные (олигосахариды, полисахариды).

Факторы риска (ФР) — факторы внешней и внутренней среды организма, поведенческие факторы, способствующие увеличению вероятности развития заболеваний, их прогрессированию и неблагоприятному исходу.

Физиологическая потребность в энергии и пищевых веществах — это необходимая совокупность алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком, как сформировавшимся в процессе эволюции биологическим видом, и окружающей средой, направленная на обеспечение жизнедеятельности, сохранения и воспроизводства вида и поддержания адаптационного потенциала.

Энергетический баланс — равновесное состояние между поступающей с пищей энергией и ее затратами на все виды физической активности, на поддержание основного обмена, роста, развития, и дополнительными затратами у женщин при беременности и кормлении грудью.

Энерготраты суточные — сумма суточных энергозатрат организма, состоящая из величины основного обмена, затрат энергии на физическую активность, специфическое динамическое действие пищи (пищевой термогенез), холодовой термогенез, рост и формирование тканей у детей и дополнительных затрат энергии у беременных и кормящих грудью женщин.

1. Введение

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), такие как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические болезни, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД), ожирение (Ож) и когнитивные нарушения, являются ведущими причинами смерти и инвалидности во всем мире и затрагивают население как развитых, так и развивающихся стран [1]. Наряду с установленными генетическими и экологическими ФР ХНИЗ, большую роль в развитии заболеваний и прогнозе играют модифицируемые факторы, связанные с образом жизни и характером питания.

Дисбаланс в характере питания способствует риску развития артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии (ГХС), гипергликемии (ГГ), избыточной массы тела (ИзбМТ) и Ож, гиперурикемии (ГУ) и системного воспаления, что, в свою очередь, увеличивает риск социально-значимых заболеваний, таких как ССЗ, СД и рак [2, 3].

Согласно анализу данных, представленном в документе “Глобальное бремя болезней” [4], для взрослого населения в мире за период 1990–2017гг из 195 стран, 11 млн смертей и 255 млн лет жизни, скорректированных по преждевременной смертности и нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Year — DALY) в 2017г были связаны с нарушением характера питания. Во многих странах основными ФР были: повышенное потребление соли, недостаточное потребление цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей. Согласно расчетам, каждый пятый случай смерти в 2017г был спровоцирован нездоровым питанием [4].

В рамках реализуемой в России программы диспансеризации взрослого населения на завершающем этапе проводится профилактическое консультирование по коррекции ФР ХНИЗ с рекомендациями по питанию. Представленные методические рекомендации разработаны в помощь специалистам медицинской профилактики и освещают содержательно-практическую часть профилактического консультирования по коррекции рациона при АЗФР ХНИЗ [5].

2. Питание и здоровье

В течение последних 50 лет составляющие образа жизни определены как изменяемые (модифицируемые) ФР, связанные с уровнем смертности в популяции. Несмотря на то, что вклад в показатели смертности вносят в основном болезни, эпидемиологические ФР, которые могут изменить риск смерти, являются важными показателями общественного здоровья. Отмечено, что разница ожидаемой продолжительности жизни между популяцией с низким профилем риска (ЗП, адекватная двигательная активность, отсутствие курения) и популяцией с высоким профилем риска (высокая распро-

страненность курения, низкая физическая активность (НФА), нездоровое питание) составляет 10–15 лет [6].

Пищевые факторы и малоподвижный образ жизни вносят вклад в 60% случаев СД, в 35% случаев рака молочной железы, прямой кишки и предстательной железы, в 30% случаев болезней желчного пузыря, в 25% случаев артрита и в 20% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Суммарные экономические издержки от всех этих заболеваний, связанных с питанием и физической активностью (ФА), были оценены в 137 млрд долларов США [1]. Это больше, чем экономические издержки от злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости (118 млрд долларов) и от курения (90 млрд долларов). Прямые издержки от заболеваний, связанных с питанием и физической нагрузкой, расходы системы здравоохранения, относимые на счет этих заболеваний, в США достигли 67 млрд долларов или 7% всех расходов на личное медицинское обслуживание [7].

Для подавляющего большинства некурящих лиц самыми важными, поддающимися изменению детерминантами риска развития онкологических заболеваний являются рацион питания и НФА. Большинство данных, доказывающих протективное влияние рациона питания на заболеваемость раком, связано с высокими уровнями потребления фруктов и овощей ежедневно [8].

Около 30–40% случаев рака, согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), имеют причинную связь с факторами питания. Научные данные доказывают, что характер питания связан с риском рака легких, желудка, ободочной и прямой кишки, носоглотки, пищевода, ротовой полости и глотки. Вероятна связь с раком молочных желез, и возможно, что питание связано с раком печени и шейки матки [9].

С характером питания и пищевыми дисбалансами связано развитие АЗ, большинство из которых являются социально-значимыми, поскольку вносят существенный вклад в структуру заболеваемости, смертности и оказывают влияние на продолжительность и сохранение здоровых лет жизни.

В основе развития большинства ХНИЗ лежат АЗФР, обусловленные нарушениями структуры питания и отклонениями от рациона ЗП. Дисбаланс характера питания формирует модель питания, характеризующуюся избыточным потреблением общего жира, насыщенных жиров, ТЖК, добавленных сахаров и поваренной соли, при недостаточном потреблении полиненасыщенных жиров, ПВ, витаминов и минералов. Данной модели (типу питания) свойственны привычки питания, включающие более частое потребление пищевых продуктов — источников таких нутриентов, как: молочные продукты с высоким содержанием жира, перерабо-

танное красное мясо, кондитерские изделия, сладкие мучные и хлебобулочные изделия, газированные и алкогольные напитки, при снижении частоты и количества употребления овощей и фруктов, рыбы и цельнозерновых продуктов.

Современные данные указывают, что происходящие изменения в фактическом питании населения сопровождаются увеличением потребления продуктов животного происхождения, насыщенных жиров и гидрогенизированных растительных масел, содержащих ТЖК, снижением потребления цельнозерновых продуктов, свежих фруктов и овощей [10].

“Быстрые изменения в фактическом питании и образе жизни, происходящие в результате индустриализации, урбанизации, экономического развития и глобализации рынков, оказывают значительное влияние на пищевой статус населения. Процессы модернизации и перехода к новой экономической системе во многих странах привели к индустриализации и к появлению такой экономики, которая зависит от торговли на глобальном рынке. И хотя результатом этого является более высокий уровень жизни и больший доступ к услугам, имеются и значительные отрицательные последствия, проявляющиеся в неправильных структурах питания и в снижении уровня ФА, и в соответствующем росте заболеваний, связанных с питанием” [11].

Следствием этих изменений в структуре питания и образе жизни явился рост заболеваний, связанных с питанием, таких как Ож, СД 2 типа, ССЗ, АГ, инсульт и различные формы онкологических заболеваний, которые становятся все более важными причинами инвалидности и преждевременной смерти. Они вытесняют с первого плана более традиционные проблемы, тревожащие общественное здравоохранение, такие как недоедание и инфекционные болезни. Сдвиг в питании характеризуется отходом от традиционных национальных рационов, в основе которых лежат местные продукты питания, такие как зерновые, крахмалосодержащие корнеплоды и выращиваемые на местах бобовые, фрукты и овощи, в сторону более разнообразных рационов, которые включают больше переработанных пищевых продуктов, больше продуктов животного происхождения, больше дополнительно добавленных сахара, соли и жира и часто больше алкоголя. Этот сдвиг сопровождается снижением уровня ФА на работе и в свободное время. Вместе эти изменения ведут к быстрому росту Ож и связанных с ним проблем со здоровьем.

2.1. Здоровое питание

Рацион, обладающий протективными свойствами в отношении предупреждения большинства ХНИЗ и способствующий улучшению прогноза жизни в целом, определен экспертами как ЗП. Несколько убедительных фактов:

- увеличение потребления фруктов на 200 г и овощей на 200 г в день снижает риск развития инсульта на 32 и 11%, соответственно. На снижение риска инсульта в большей степени влияют цитрусовые фрукты (апельсин, грейпфрут, помело, лимон), яблоки, груши и листовые овощи (петрушка, щавель, сельдерей и др.) [12];
- ежедневный прием двух фруктов снижает риск развития депрессии на 14%, а прием фруктов разного цвета — на 22% [13];
- ежедневное потребление 30 г орехов снижает риск развития ССЗ на 30% [14];
- потребление 250-300 г фруктов в день снижает риск смерти от всех причин на 10% [15];
- одна ежедневная порция зеленых листовых овощей снижает риск ССЗ, ИБС, инсульта и смерти от ИБС на 12-18% [16].

2.1.1. Здоровое питание: уровень доказательной медицины

Специалисты в области нутрициологии, эпидемиологии питания и диетологии, гигиены питания и общественного здоровья, как и других отраслей медицины, принимают во внимание и опираются в разработке рекомендаций на данные доказательной медицины, результаты систематических обзоров и метаанализов, используя показатели частоты и количества потребления основных групп пищевых продуктов, а также показателей пищевой и энергетической ценности рациона (ЭЦ).

На современном этапе основное внимание в области доказательности рациона ЗП сосредоточено на изучении продуктов, формирующих ежедневный рацион, как пищевых источников питательных веществ, необходимых организму человека для обеспечения процессов жизнедеятельности. В фокусе изучения находятся частота и уровни потребления основных групп пищевых продуктов или отдельных продуктов питания — овощи, фрукты, зерновые и крупы, бобовые, семена и орехи, молочные продукты, яйца, мясо, птица, рыба и морепродукты, масла и др. Исследователи анализируют их влияние на формирование ФР, заболеваемость, прогноз и смертность. Несмотря на многие сложности проведения исследований по изучению влияния питания и интерпретации полученных результатов, банк доказательной нутрициологии постоянно пополняется.

2.1.1.1. Ежедневное потребление овощей и фруктов Ключевая рекомендация — потребление овощей и фруктов в количестве не <400 г/сут.

Ежедневное потребление овощей и фруктов — единственная пищевая привычка, которая наряду с другими АЗФР (АГ, ГХС, Ож и злоупотребление алкоголем) отнесена экспертами Всемирного Банка к ведущим факторам, оказывающим влияние на

здоровье российской популяции. Вклад недостаточного ежедневного потребления овощей и фруктов в преждевременную смертность от ХНИЗ составил 12,9% и был сопоставим с вкладом уже сформированного заболевания — Ож (12,5%), а в потерю здоровых лет жизни — 6,9% [17].

Чем больше потребление фруктов и овощей, тем сильнее выражен протективный эффект в отношении ССЗ [18]. Анализ результатов исследований показывает, что увеличение потребления овощей и фруктов, в среднем на 150 г/сут., может снизить риск смерти от ИБС на 20-40%, от инсульта на 25% и от ССЗ на 6-22% [18]. Повышение потребления фруктов и овощей снижает уровень артериального давления (АД) и общего холестерина (ОХС) крови.

Протективный эффект ежедневного потребления овощей и фруктов отмечен и в отношении отдельных форм онкопатологий. Данные указывают на статистически значимое снижение риска рака пищевода, легких, желудка, ободочной и прямой кишки, ассоциирующееся с потреблением и фруктов, и овощей. Снижение риска рака груди чаще ассоциируется только с овощами, а в отдельных исследованиях — еще и с фруктами. С фруктами ассоциируется снижение риска рака мочевого пузыря [18].

2.1.1.2. Потребление цельнозерновых и бобовых

Ключевая рекомендация — потребление не < одного блюда из зерновых в день, предпочтительно — из цельнозерновых.

Продукты из цельного зерна богаты ПВ, антиоксидантами, фитохимическими веществами и минералами, включая магний, калий и кальций, что определяет их положительное действие на здоровье человека. Выводы исследователей согласуются с рекомендациями общественного здравоохранения, которые призывают к большему потреблению цельного зерна.

Данные метаанализа проспективных когортных исследований демонстрируют обратную связь высокого потребления цельнозерновых продуктов с риском общей смерти, смерти от ССЗ и рака. Потребление ежедневно трех порций блюд из цельного зерна снижает общую смертность на 19%, смертность от ССЗ на 26% и смертность от рака на 9% [19].

Связь потребления цельного зерна с риском смерти от рака подтверждается и данными других авторов [20]. Отмечено, что потребление от 50 до 90 г/сут. цельного зерна связано со снижением риска смерти от рака на 9-20%, а потребление от 15 до 30 г/сут. — со снижением риска на 3-11%. Потребление цельного зерна в количестве 30 г/сут. (~1 порция) связано со снижением риска смерти от рака на 7%. Метаанализ показал, что потребление цельного зерна ассоциируется с более низким риском развития колоректального рака, рака толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы и пищевода [20].

Показано, что высокое потребление бобовых ассоциировано со снижением риска ССЗ, главным образом за счет ИБС, а не инсульта, на 10% [21]. Высокое потребление бобовых связано со снижением частоты ССЗ, ИБС, АГ, Ож на 8, 10, 9 и 13%, соответственно, при сравнении с самым низким потреблением; связи со смертностью от ССЗ, ИБС и инсульта не отмечено [22].

2.1.1.3. Потребление рыбы

Ключевая рекомендация — потребление рыбы и рыбопродуктов не < 2 раз/нед. в качестве основного блюда.

Потребление рыбы оказывает благоприятное действие на здоровье человека и снижает риск ХНИЗ. Результаты проведенных метаанализов проспективных когортных исследований продемонстрировали, что потребление рыбы снижает риск ССЗ [23, 24] и некоторых онкологических заболеваний [25].

Отмечено, что более высокое потребление рыбы связано со снижением риска смерти от ИБС на 15%. Анализ “доза-ответ” показал, что риск развития ИБС и риск смерти от ИБС снижаются на 4% при увеличении потребления рыбы на 20 г/сут. [24]. Отмечено снижение относительного риска развития цереброваскулярных заболеваний у лиц, употребляющих 2-4 порции рыбы в нед., на 6%, а у употребляющих ≥5 порций/нед. — на 12%, по сравнению с лицами, употребляющими <1 порции/нед. [23].

Результаты метаанализа проспективных когортных исследований показали, что потребление рыбы может снизить общую заболеваемость раком ЖКТ. Увеличение потребления рыбы на 20 г/сут. было связано со снижением риска развития рака ЖКТ на 2%, колоректального рака на 7%, рака пищевода на 9% и гепатоцеллюлярного рака на 29% [25].

Отмечена связь потребления рыбы со снижением риска смерти от всех причин [15, 26]. По данным метаанализа 12 проспективных когортных исследований у лиц с высоким потреблением рыбы риск смерти от всех причин на 6% ниже по сравнению с лицами с низким потреблением. Анализ “доза-эффект” показал нелинейную зависимость между потреблением рыбы и риском смерти от всех причин. Наибольшее снижение риска смерти от всех причин (на 12%) отмечено у лиц, потребляющих 60 г рыбы/сут., по сравнению с теми, кто никогда рыбу не употреблял [26].

2.1.1.4. Насыщенные жиры

Ключевая рекомендация — доля насыщенных жиров в рационе должна составлять < 10% от общей потребляемой энергии, необходимо заменять насыщенные жиры ненасыщенными.

Уровень смертности от ССЗ напрямую связан с уровнем ОХС крови, холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ХС липопроте-

инов высокой плотности (ЛВП). Повышенный уровень ХС ЛНП является одним из главных факторов, способствующим атеросклерозу, а ХС ЛВП выполняет защитную функцию.

Несколько сотен исследований показали, как рацион питания изменяет содержание ОХС в сыворотке крови. Главными факторами, вызывающими повышение ХС ЛНП в крови, являются содержащиеся в пище НЖК и промышленные ТЖК. Важным фактором, стимулирующим повышение уровня ХС ЛНП в сыворотке крови, является миристиновая кислота (C14:0), в значительных количествах поступающая в организм с молочным жиром. Лауриновая кислота (C12:0), присутствующая в жире и масле из тропических растений и в небольших количествах в молоке, и пальмитиновая кислота (C16:0), присутствующая в животном жире и в жире и масле тропических растений, также являются активными стимуляторами повышения уровня ХС ЛНП, как и некоторые ТЖК [27]. Одна из основных НЖК — стеариновая кислота (C18:0), присутствующая в говяжьем жире и сале, на повышение уровней ХС ЛНП в сыворотке влияет в меньшей степени [28].

Связь между потреблением молочных жиров и распространенностью ИБС в европейских странах демонстрировалась неоднократно [29, 30]. Анализ крупных программ в области общественного здравоохранения в Финляндии и Норвегии продемонстрировал, что снижение показателей распространенности ИБС объясняется снижением на 15% среднего уровня ОХС в результате уменьшения потребления молочного жира в молоке, масле и молочных продуктах.

Результаты обновленного Кокрановского обзора 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что сокращение потребления НЖК в течение, как минимум, двух лет вызывает снижение риска комбинированных сердечно-сосудистых событий на 17%. Большее сокращение потребления НЖК, отраженное в большем снижении уровня ХС в сыворотке, привело к большему снижению риска ССЗ. Замена энергии НЖК полиненасыщенными жирами или углеводами (крахмалосодержащими продуктами) представляется полезной стратегией снижения риска ССЗ, в то время как эффекты замены мононенасыщенными жирами неясны [31].

2.1.1.5. ТЖК

Ключевая рекомендация — доля ТЖК в рационе не должна превышать 1% от общей потребляемой энергии; необходимо стремиться к исключению из рациона ТЖК промышленного производства.

ТЖК представляют собой жирные кислоты (ЖК), структура которых представлена в виде транс-изомеров, естественно индуцируемых бактериями в верх-

нем отделе желудка жвачных животных (рубец); в тканях крупного рогатого скота и овец, заметное количество этих форм ЖК содержится и в составе молочного жира. ТЖК, вырабатываемые естественным образом, называются руминантными и не обладают атерогенными свойствами.

В течение последних 50 лет в пищевой промышленности все больше применяется технология гидрогенизации жидких растительных масел и жидких жиров морских животных и рыб для производства твердого маргарина, где концентрация ТЖК высока. Эти продукты ценны в производстве хрустящих или твердых продуктов для удлинения срока хранения и предотвращения прогоркания. ТЖК в таких продуктах заметно уменьшают долю ПНЖК и в особенности ценных ПНЖК ω -3. ТЖК, получаемые при гидрогенизации, провоцируют повышение уровня ХС ЛНП и снижение уровня ХС ЛВП.

Эпидемию ИБС за последние 70-80 лет исследователи объясняют повышением потребления НЖК и ТЖК, что сделало актуальной рекомендацию ВОЗ по ограничению поступления ТЖК до 1% от суточной калорийности рациона и менее [32].

2.1.1.6. Полиненасыщенные жирные кислоты

ПНЖК в негидрогенизированной форме могут снижать уровень ХС ЛНП и, тем самым, ограничивать действие НЖК. Мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК), содержащиеся в оливковом и рапсовом масле, нейтральны по отношению к уровням ХС в сыворотке крови.

Следует отметить, что распространенность ИБС определяется не общим потреблением жиров, а качеством и количеством ЖК в рационе питания. Среди всех видов ЖК именно ПНЖК ассоциируются со снижением риска смерти от всех причин и риска смерти от ССЗ, в то время как ТЖК и, в меньшей степени, НЖК ассоциируются с повышенным риском смерти от ССЗ и от всех причин [33-35].

ПНЖК ω -3 участвуют во многих физиологических и метаболических процессах. Их влияние на здоровье человека было широко изучено. Отмечено положительное влияние ПНЖК ω -3 на сердечно-сосудистую систему, на когнитивные функции [36].

Кардиопротективные эффекты ПНЖК ω -3 связаны со снижением АД, улучшением функции эндотелия, а также с гипотриглицеридемическим, антитромботическим, антиаритмическим и противовоспалительным эффектами [37].

ПНЖК ω -3 оказывают заметное действие на ФР ИБС, снижая риск тромбообразования, что является частью механизма, лежащего в основе развития этого заболевания.

Низкое потребление ПНЖК ω -3 связано с более высокой частотой внезапной смерти от остановки сердца, тогда как значительное (на 45-70%) снижение риска отмечается при потреблении этих

ЖК дважды в нед. (в форме биологически активной добавки или рыбьего жира), либо при употреблении жирной рыбы и орехов [38].

2.1.1.7. Потребление красного мяса

Ключевая рекомендация — потребление красного мяса не >2-3 раз/нед.

По результатам крупного Европейского проспективного исследования онкозаболеваний EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) было получено много результатов, доказывающих положительную связь между потреблением красного мяса и раком ободочной и прямой кишки [17].

Потребление красного мяса, в т.ч. в промышленно переработанном виде, может способствовать увеличению риска развития рака. Существуют полученные экспериментальным путем данные о том, что мясо повышает выработку некоторых потенциально канцерогенных веществ в толстой кишке — N-нитрозосоединений, что может объясняться взаимодействием между присутствующими в кишке бактериями и компонентами мышечной части красного мяса [18].

Данные указывают, что рационы, содержащие высокое количество красного мяса, могут повышать риск развития колоректального рака, рака поджелудочной железы, носоглотки, молочных желез, предстательной железы и почек [9, 18].

В 2015г эксперты ВОЗ представили данные об увеличении риска рака ободочной и прямой кишки, рака поджелудочной железы на 17% при ежедневном потреблении 100 г красного мяса и на 18% при ежедневном потреблении 50 г переработанного красного мяса [39]. Несмотря на то, что вклад ежедневного потребления красного мяса в смертность от онкозаболеваний многократно “скромнее”, чем вклад от табакокурения или потребления алкоголя, он остается очень важным моментом в установлении причины заболевания и профилактике [9].

2.1.1.8. Витамины и минералы

Микронутриенты необходимы в малых количествах по сравнению с макронутриентами, но они требуются для нормального роста, метаболизма, физиологического функционирования и целостности клеток и являются незаменимыми (эссенциальными) веществами [40]. Витаминная и минеральная недостаточности вовлечены в процессы клеточного старения, поскольку их дефицит приводит к хроническому нарушению обмена веществ.

Переход от цельных продуктов к обработаным, рафинированным привел к снижению количества питательных микроэлементов в современном рационе западного типа.

Значительный объем научных исследований посвящен потенциальному защитному эффекту кон-

кретных витаминов, главным образом, каротиноидов и витаминов А, Е, D и С. Были получены данные, свидетельствующие о том, что высокое потребление каротиноидов с пищей снижает риск рака легких [18]. Несколько меньше доказательств имеется о защитном действии каротиноидов против рака пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, рака груди и шейки матки. Имеются результаты, что высокое потребление витамина С снижает риск рака желудка, ротовой полости, глотки, пищевода, данные о подобном эффекте на риск рака легких, поджелудочной железы и шейки матки менее однозначны. Высокое потребление витамина Е снижает риск рака легких, шейки матки, ободочной и прямой кишки [18].

Накапливаются данные о протективном эффекте витамина D в отношении большинства АЗФР и АЗ [41]. Целевой популяционный уровень потребления витамина D с пищей был установлен экспертами ВОЗ в 2002г ввиду высокой распространенности его недостаточности и дефицита в популяциях многих стран, особенно в зимнее время [32, 42].

2.1.1.9. Потребление йода с пищей

Ключевая рекомендация — потребление 150 мг йода в сут. Для профилактики йодной недостаточности рекомендуется использовать йодированную соль.

Недостаточность йода приводит к тому, что обозначается собирательным термином “йододефицитные расстройства”, и является главной причиной подавляющей предупреждению умственной неполноценности в детстве. Наиболее тяжелые формы этих расстройств могут приводить к кретинизму или тяжелым церебральным нарушениям. У детей и подростков йодная недостаточность приводит к открытому или субклиническому гипотиреозу, нарушению умственного и физического развития и зобу, у взрослых — к гипотиреозу, зобу, нарушению когнитивных функций, йодиндуцированному гипертиреозу [43].

Устранить йодную недостаточность легко. Эффективным подходом является повсеместное использование йодированной соли [44].

2.1.1.10. Потребление поваренной соли

Ключевая рекомендация — потребление <5 г соли в сут. (эквивалентно ~ одной чайной ложке), целесообразно использовать йодированную соль.

Потребление поваренной соли с пищей играет решающую роль в регулировании АД, и там, где население потребляет мало соли, при всех прочих равных условиях, средний уровень АД ниже. Все больше данных о том, что по одному только высокому потреблению соли можно предсказать гипертрофию левого желудочка [45, 46]. Отмечено, что избыточное потребление поваренной соли повышает уровень АД и риск ССЗ, а также заболеваний почек, рака желудка [47, 48].

Исследование DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [49] продемонстрировало, что лица, ежедневно потребляющие овощи, фрукты, орехи, молочные продукты низкой жирности, рыбу имели самые низкие уровни АД по сравнению с теми, кто придерживался других рационов, разница, в среднем, составила 12 мм рт.ст. Эти результаты подкрепляют концепцию о том, что высокое потребление с пищей калия, магния и кальция способствует снижению АД. Данное исследование показало связь уровня потребления натрия с уровнем АД у участников [49].

Стратегия снижения потребления поваренной соли на уровне популяции давно продвигается экспертами ВОЗ. Целевым уровнем потребления соли с позиции профилактики большинства ХНИЗ является 5,0 г/сут., в Соединенном Королевстве и США рекомендованный уровень 6,0 г/сут. с учетом климатогеографических и почвенных особенностей территории. Девиз стратегии редуционного потребления соли — “Соли меньше, но соль йодированная!” [44, 50].

Результаты моделирования эффекта от вмешательства по снижению суточного потребления поваренной соли в Норвегии до 6 г/сут. [51] позволили предположить, что такой подход может привести к снижению уровня АД, в среднем, на 2 мм рт.ст., и только за счет этого — к увеличению продолжительности жизни, в среднем, на 1,8 мес. у мужчин и на 1,4 мес. у женщин.

В РФ в 2013г уровень потребления соли составил ~10 г/сут. (в пересчете с уровня потребления натрия — 4145,1 мг), без различий по типу поселения, проживания в разных природно-климатических зонах и уровню денежного дохода [52]. С увеличением возраста уровень потребления поваренной соли снижается с 11 г/сут. (4445,7 мг натрия) у лиц 25-64 лет до 9,6 мг/сут. (3852,5 мг натрия) у лиц >65 лет [52]. Лица, относящие себя к вегетарианцам, имеют более низкий уровень потребления поваренной соли — 6,7 г (2546,2 мг натрия), чем лица, находящиеся на смешанном рационе — 11 г соли (4304 мг). Повторное исследование, проведенное в 2018г, продемонстрировало возросший уровень потребления соли — 11,35 г/сут. [52]. Однако данные, представленные Росстатом, собранные методом суточного воспроизведения рациона питания, не учитывают количество соли, которое добавляет потребитель в уже приготовленное (готовое) блюдо непосредственно перед приемом пищи [52], тогда как привычка к “досаливанию” в российской популяции имеет широкую распространенность — 40,5% [53].

Согласно данным специалистов ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии”, продуктами, источниками избыточного потребления соли в питании россиян являются: мясопродукты — в 35% случаев, хлебобпродукты — в 27%, молочные продукты — в 14%,

рыбопродукты — в 14%, овощные и фруктовые консервы, соковая продукция — в 10% случаев [54].

2.1.1.11. Потребление добавленного сахара

Ключевая рекомендация — потребления свободных сахаров <10% от общей потребляемой энергии, сокращение их потребления до <5%.

Изменения структуры питания за последние 20 лет связаны еще и с появлением в рационе стремительно растущей доли продуктов с разной степенью переработки и содержащих в составе высокое количество добавленных сахаров. Это вызывает сдвиг в структуре питания, формируя выраженный дисбаланс в характере питания, способствуя развитию Ож, СД и других ХНИЗ [55-57]. Формирование такого выраженного дисбаланса сопровождается нарушением энергетического баланса и критически сказывается на обеспечении организма питательными веществами, что приводит к нездоровому питанию, прибавке массы тела (МТ) и повышению риска развития ХНИЗ [58-62].

Данные метаанализа свидетельствуют о том, что потребление добавленного сахара является определяющим фактором увеличения МТ за счет изменений в потреблении энергии [63]. Пищевые сахара влияют на уровень АД и липиды сыворотки крови [64].

Вызывает беспокойство связь между потреблением свободных сахаров и кариесом [32, 65-67]. Кариес вызывают кислоты, которые продуцируются, главным образом, в результате взаимодействия определенных бактерий с пищевым сахаром. Без сахара бактерии не вырабатывают кислоты в количестве, достаточном для деминерализации эмали. Главным фактором, изменяющим сопротивление зубов кислотному разрушению, является фтор. Фтор уменьшает кариес посредством снижения деминерализации эмали, путем реминерализации эмали и изменения экологии зубного налета, препятствуя выработке кислот бактериями [68].

Рост распространенности кариеса эксперты ВОЗ напрямую связывают с увеличением потребления добавленных сахаров в рационе питания, особенно в составе газированных напитков, когда создаются “идеальные” условия прямого контакта для бактерий, повреждающих зубную эмаль. Поэтому эксперты ВОЗ вернулись к проблеме контроля за потреблением свободных сахаров и возобновили дискуссию о пересмотре уровня потребления сахаров до 5,0% от суточной калорийности рациона питания [69].

2.1.2. Модели питания

Питание человека представляет собой достаточно сложную неоднородную систему пищевых привычек, связанных с предрасположенностью к потреблению определенных продуктов, и может характеризоваться как сформированный рацион питания

(диета/модель/тип/вариант или стиль питания). В рационе пищевые вещества взаимодействуют друг с другом, проявляя как синергические, так и антагонистические свойства. Выделяют протективные модели питания и негативные в плане риска развития большинства ХНИЗ. К первым относятся: Средиземноморский стиль питания, Скандинавская модель, вегетарианский рацион, DASH-диета и другие, ко второму — Западный вариант питания.

2.1.2.1. Средиземноморская диета (СрД)

Основу рациона СрД составляют растительные продукты: изделия из круп (преимущественно из цельного зерна), разнообразные овощи и фрукты с высоким содержанием микроэлементов, ПВ и фитохимических веществ, а также молочные продукты в умеренных количествах, предпочтение отдается нежирным молочным продуктам, традиционно в виде йогурта, сыра и других кисломолочных продуктов (источников кальция). Эти продукты должны присутствовать ежедневно. Основной источник жира в СрД — оливковое масло. Традиционно овощи и другие растительные продукты готовят с оливковым маслом. Оливки, орехи и семена являются хорошими источниками полезных жиров, белка, витаминов, минералов и ПВ. Рыба и морепродукты, белое мясо и яйца, как основные источники животного белка, присутствуют в рационе еженедельно. Рекомендуется разнообразное потребление рыбных продуктов (жирная рыба, нежирная рыба и морепродукты). Сочетание бобовых и злаков является здоровым источником растительного белка. Красное и переработанное мясо потребляются редко и в малых количествах. Широко используются специи, травы, чеснок и лук для разнообразия вкусовых качеств, что позволяет сократить потребление соли. Вино и другие алкогольные напитки разрешаются в умеренных количествах во время приема пищи. Картофель также включается в недельный рацион, т.к. он входит в состав многих традиционных рецептов. Блюда с картофелем употребляются в умеренных количествах. Сахар, конфеты, выпечка и напитки, такие как подслащенные фруктовые соки и безалкогольные напитки, также употребляются в небольших количествах и по особым случаям.

Эффективность СрД для здоровья была многократно подтверждена многочисленными проспективными наблюдательными исследованиями и РКИ. Результаты показали благотворное влияние СрД на ряд ХНИЗ, таких как ССЗ [70, 71], онкологические заболевания [72], СД и метаболический синдром (МС) [73, 74], а также на когнитивные функции [75].

2.1.2.2. Скандинавская диета (СкД)

Основные принципы новой СкД: больше энергии из растительной пищи и меньше — из мяса; больше продуктов из моря и озер; больше продук-

тов из дикой природы и сельской местности. Рацион СкД состоит из зеленых листовых и других овощей, фруктов, рыбы и морепродуктов, картофеля (за исключением картофеля в виде чипсов, картофеля фри и т.д.), ягод, цельных злаков (пшеница, рожь, овес, ячмень), растений и грибов из дикой природы, орехов, нежирных молочных продуктов, рапсового, подсолнечного и/или соевого масла и ограниченного употребления переработанного красного мяса и сахара. Состав новой СкД немного отличается от традиционной диеты более высоким содержанием ПВ за счет высокого содержания фруктов, овощей, бобовых и цельного зерна.

Результаты исследований демонстрируют ассоциации новой СкД с более низкой смертностью среди датчан трудоспособного возраста, особенно среди мужчин [76], с более низким риском развития СД 2 типа [77], с более низким риском инсульта [78]. Низкая приверженность к здоровой СкД была связана с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смерти [79]. Результаты РКИ NORDIET (NORDic DIET — рандомизированное контролируемое исследование эффекта СкД на ФР ССЗ), проведенного в Швеции, показали, что СкД улучшает липидный профиль крови и чувствительность к инсулину, а также снижает АД на клинически значимом уровне у пациентов с ГХС [80].

Пищевые продукты, которые входят в основу СрД и Новой СкД, являются традиционными для этих географических территорий. В СрД используется оливковое масло, а в СкД — рапсовое; в СрД — больше тропических сладких фруктов, а в СкД — ягод и несладких фруктов (яблок, слив) и т.д.

Следует отметить, что оба рациона, как и другие протективные модели питания, полностью соответствуют критериям рациона ЗП и отличаются лишь пищевыми источниками (продуктами), формирующими рацион и рекомендованными для ежедневного или еженедельного потребления на основе накопленного опыта доказательной медицины.

2.2. Рацион здорового питания

Рацион или диета — это комплексная система питания, построенная по принципам, отражающим достигаемую цель.

ЗП — это рацион питания, обеспечивающий организм человека необходимым количеством энергии и питательных веществ в оптимальном соотношении и способствующий сохранению здоровья и предупреждению развития заболеваний [81].

2.2.1. Основные принципы построения рациона ЗП

— *Энергетическое равновесие* — потребление калорий с пищей должно соответствовать энергозатратам организма.

— *Полноценность рациона* — присутствие в питании всех основных пищевых групп продуктов,

Таблица 1

Показатели ВОО у мужчин и женщин
в зависимости от возраста и МТ (в ккал/сут.) [82]

Мужчины (ВОО)					Женщины (ВОО)				
МТ, кг	18-29 лет	30-39 лет	40-59 лет	>60 лет	МТ, кг	18-29 лет	30-39 лет	40-59 лет	>60 лет
50	1 450	1 370	1 280	1 180	40	1 080	1 050	1 020	960
55	1 520	1 430	1 350	1 240	45	1 150	1 120	1 080	1 030
60	1 590	1 500	1 410	1 300	50	1 230	1 190	1 160	1 100
65	1 670	1 570	1 480	1 360	55	1 300	1 260	1 220	1 160
70	1 750	1 650	1 550	1 430	60	1 380	1 340	1 300	1 230
75	1 830	1 720	1 620	1 500	65	1 450	1 410	1 370	1 290
80	1 920	1 810	1 700	1 570	70	1 530	1 490	1 440	1 360
85	2 010	1 900	1 780	1 640	75	1 600	1 550	1 510	1 430
90	2 110	1 990	1 870	1 720	80	1 680	1 630	1 580	1 500

которые являются оптимальными источниками поступления необходимых для функционирования организма жизнеобеспечивающих нутриентов: белка, углеводов и жиров, витаминов, минералов и ПВ.

— *Сбалансированность рациона* — поступление нутриентов должно быть в правильных пропорциях для обеспечения процесса оптимального усвоения компонентов.

Энергетическое равновесие. ЭЦ рациона ЗП, в среднем, составляет ~2000 ккал: 2200 ккал для мужчин и 1800 ккал для женщин. В условиях сниженной ФА калорийность рациона необходимо уменьшить до 1800-1700 ккал для мужчин и 1600-1500 ккал для женщин. Суточную калорийность рациона можно рассчитать индивидуально, для этого необходимо показатель величины основного обмена (ВОО) умножить на коэффициент ФА. Дополнительная коррекция ЭЦ потребует при наличии измененного физиологического состояния или проживания в определенной климатогеографической зоне.

ВОО зависит от пола, возраста индивидуума и его МТ. У женщин: ВОО на 15% ниже, чем у мужчин. В таблице 1 представлены ВОО у мужчин и женщин в зависимости от возраста и МТ [82].

Коэффициенты ФА [82].

I группа (очень низкая ФА; мужчины и женщины) — работники преимущественно умственного труда, коэффициент ФА — 1,4.

II группа (низкая ФА; мужчины и женщины) — работники, занятые легким трудом, коэффициент ФА — 1,6.

III группа (средняя ФА; мужчины и женщины) — работники средней тяжести труда, коэффициент ФА — 1,9.

IV группа (высокая ФА; мужчины и женщины) — работники тяжелого физического труда, коэффициент ФА — 2,2.

V группа (очень высокая ФА; мужчины) — работники особо тяжелого физического труда, коэффициент ФА — 2,5.

При беременности и кормлении грудью потребности в энергии увеличиваются в среднем на 15 и 25%, соответственно. Расход энергии на адаптацию к холодному климату в районах Крайнего Севера увеличивается в среднем на 15%. Физиологические потребности в энергии для взрослых в зависимости от уровня ФА варьируют от 2100 до 4200 ккал/сут. для мужчин и от 1800 до 3050 ккал/сут. для женщин [82].

Сбалансированность и полноценность рациона. Питание является основным источником получения энергии и ценных питательных веществ. Именно питательные вещества и энергия, получаемые с пищей, обеспечивают функционирование всех биохимических процессов в организме человека. Поэтому от питания, его состава и регулярности зависит качество, скорость и даже безопасность большинства обменных процессов.

Каждое пищевое вещество важно для организма. *Белки* являются основным строительным материалом для каждой клетки, включая гормоны, ферменты и антитела. *Жиры* (животные и растительные), поступающие с пищей, обеспечивают организм витаминами, минералами и являются основными источниками энергии и пластическим материалом. От состава потребляемых жиров зависит целостность и прочность клеточных мембран. *Углеводы* служат источником энергии и основным поставщиком в организм ПВ, жизненно необходимых для процессов переваривания и усвоения пищи, и от того чрезвычайно значимых в профилактике большинства ХНИЗ. *Витамины и минералы* — важные составляющие всех биохимических реакций, они выступают в роли кофакторов, элементов транспортной цепи, участвуют во всех процессах жизнеобеспечения организма.

Для обеспечения организма необходимым количеством основных нутриентов они должны поступать с пищей в оптимальных пропорциях. В рационе ЗП на долю белка отводится 10-15% от суточной ЭЦ рациона питания, на долю жиров — 30%, а на долю углеводов — 55-60% [83]. Насыщенные



Рис. 1 “Пирамида здорового питания”.

жиры должны составлять $<10\%$, а ТЖК $<1\%$ от общей потребляемой энергии, причем при потреблении жиров необходимо заменять НЖК и ТЖК ненасыщенными жирами [84] и стремиться к исключению из рациона ТЖК промышленного производства [85-87]. Доля свободных сахаров не должна превышать 10% от суточной калорийности рациона. В настоящий момент существует “условная” рекомендация экспертов ВОЗ о сокращении доли свободных сахаров до $\leq 5\%$ [69]. Каждый компонент питания содержит определенное количество энергии. Так, 1 г белка и 1 г углеводов содержат по 4 ккал , 1 г жира — 9 ккал , а 1 г алкоголя — 7 ккал .

Для соблюдения рекомендуемых пропорций между нутриентами основную часть рациона (не $<75\%$) должны составлять растительные продукты и не $>25\%$ — животные. Необходимо, чтобы белки и жиры были представлены в равных долях продуктами животного и растительного происхождения. В ежедневный рацион ЗП включаются продукты, которые являются оптимальными пищевыми источниками необходимых для организма человека питательных веществ. Большая часть — это сырые продукты и продукты с минимальной переработкой (молочные продукты и хлебобулочные

изделия), а также блюда, приготовленные из них с минимальным добавлением поваренной соли и животных жиров. Полностью рецептурные блюда (сладкие и газированные напитки) и продукты глубокой переработки (мясоколбасные и кондитерские изделия, пикантные закуски: картофельные чипсы, сухарики и т.п.), алкоголь не являются оптимальными источниками питательных веществ и не входят в рацион ЗП.

Основой рациона ЗП являются растительные продукты (источники белка, жиров, сложных углеводов и ПВ: овощи, грибы, бобовые и зерновые, фрукты, семена, орехи, соевые продукты и масла), которые дополняются источниками животного белка и жиров (молочные продукты, рыба и морепродукты, птица, яйца и красное мясо).

Для контроля уровня потребления НЖК рекомендуется в рационе использовать мясо тощих (нежирных) сортов, употреблять птицу без кожи, выбирать молочные продукты с низким содержанием жира или обезжиренные, готовить пищу без добавления животных жиров и использовать “безжировые” и щадящие способы приготовления пищи (отваривание, запекание, припускание, гриль и др.).



Рис. 2 “Тарелка здорового питания” (источник — [//www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/russian/](http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/russian/)).

С целью снижения в рационе ТЖК не следует употреблять блюда, приготовленные по технологии “фритюра”, а также вафли, кондитерские изделия.

2.2.2. Графическое изображение рациона ЗП

Все основные принципы рациона ЗП графически изображаются в виде “Пирамиды здорового питания” (рисунок 1) или “Тарелки здорового питания” (рисунок 2).

Принцип “Пирамиды здорового питания” отражает частоту потребления необходимых групп продуктов в течение дня:

- в основании заложен принцип “энергетического равновесия”: энергия, потраченная на движение в течение дня, должна соответствовать энергии, полученной от потребления пищи. Двигательная активность — фундамент здорового образа жизни (ЗОЖ);
- в Пирамиде представлены только те продукты, которые являются источниками необходимых питательных веществ. Сочетание групп продуктов отражает еще один важный принцип ЗП — сбалансированность;

- чем ближе продукт питания к вершине Пирамиды, тем в меньшем объеме должно быть его потребление;

- на верхушке Пирамиды находятся продукты, потребление которых должно быть ограничено: красное мясо, соль, продукты с высоким содержанием крахмала (картофель, макаронные изделия, рис), сливочное масло;

- продукты, не представленные в Пирамиде, не входят в рацион ЗП. К таким относятся: продукты глубокой степени переработки (мясоколбасные и кондитерские изделия, сладкие напитки, пикантные закуски и др.);

- витаминно-минеральные комплексы и алкогольные напитки вынесены за пределы Пирамиды, поскольку вопрос о возможности их приема решается индивидуально врачом по состоянию здоровья пациента.

Те же самые принципы ЗП, отражающие количество потребления основных групп продуктов, формирующих ежедневный рацион питания, используются и в графическом изображении “Тарелки здорового

питания”, распределяющем места для продуктов на тарелке для основных приемов пищи (завтрак, обед и ужин). “Тарелка здорового питания”, созданная экспертами по питанию Гарвардской школы общественного здравоохранения, представлена на рисунке 2. Значительная часть тарелки — 1/2 отводится основе рациона ЗП — овощам и фруктам (30 и 20%, соответственно), 1/4 — цельнозерновым продуктам и 1/4 — продуктам, которые являются источниками полезного белка. Прием пищи сопровождается напитком в количестве 200–250 мл; в питании рекомендуется использовать преимущественно растительные масла. Бегущий красный человек является напоминанием об адекватной ежедневной ФА.

2.2.3. Примерное меню для рациона ЗП

• Завтрак:

1 вариант: омлет из 2 яиц с молоком 0,5–1% жирности (или на воде) с томатами, грибами и зеленью, 1 ломтик цельнозернового хлеба; 30 г сыра жирностью 4–17%, напиток (чай или кофе), 1 яблоко.

2 вариант: 1 отварное яйцо; овсяная каша на 0,5–1% молоке (или воде) с семенами подсолнечника (тыквы или кунжута); 1 ломтик цельнозернового хлеба; напиток (чай или кофе); 3–4 ягоды черносливы (кураги, финика).

• Обед:

1 вариант: “греческий” салат, отварная куриная грудка с овощным рагу (баклажан, кабачки, морковь, зелень, растительное масло), 1 ломтик цельнозернового хлеба; напиток (чай, кофе).

2 вариант: салат из свежих овощей (томат, огурец, зелень, растительное масло), паровые котлеты из индейки с гарниром из стручковой фасоли, 1 ломтик цельнозернового хлеба; напиток (чай, компот, морс).

• Ужин:

1 вариант: салат из свежих овощей (белокачанная капуста, огурец, укроп, петрушка, семена кунжута, растительное масло), 150 г рыбы с овощно-крупяным гарниром (перловка, морковь, томаты, сладкий болгарский перец, грибы), 1 ломтик цельнозернового хлеба; напиток (чай или кофе); 1 банан.

2 вариант: овощной салат (свекла, морковь, грецкий орех, зелень, растительное масло), кролик отварной с травами и крупяным гарниром, 1 ломтик цельнозернового хлеба; напиток (чай или компот); 150–200 г ягод.

2.3. Профилактическое консультирование: оценка пищевых привычек и коррекция рациона

Объем оказания профилактического консультирования по ЗП включает оценку и коррекцию характера питания [5, 88]. В отличие от специализированного диетологического приема назначение лечебного рациона питания не входит в задачи профилактиче-

ского консультирования и проводится исключительно на уровне коррекции пищевых привычек.

Анализ существующего характера питания позволяет получить наглядное представление о рационе и пищевых привычках, на основании чего определяется объем консультирования и тактика ведения пациента с необходимой коррекцией.

Оценка характера питания проводится при сборе пищевого анамнеза пациента, включая частоту ежедневного и еженедельного приема пищевых продуктов с уточнением их пищевых и энергетических характеристик. Уточняется режим питания (кратность и время приема), чтобы получить информацию о равномерности распределения пищевой нагрузки в течение дня. Дополнительно выясняется уровень питьевого режима, наличие пищевой аллергии или непереносимости, прием витаминно-минеральных комплексов. Сбор пищевого анамнеза всегда занимает большое количество времени на приеме, что сокращает время непосредственно консультирования. Между тем, для проведения консультирования требуется ограниченный объем информации, необходимый для цели оказания такого вида помощи. Поэтому опрос пациента о пищевом анамнезе с использованием алгоритма сбора информации, дополненного анализом существующих пищевых привычек на соответствие рациону ЗП и формированием рекомендации по модификации рациона, значительно облегчает работу медицинского специалиста, требуя коррекции лишь с учетом индивидуальных особенностей пациента.

С учетом простого принципа рекомендаций экспертов ВОЗ, положенного в основу формирования рациона ЗП, в котором используется оценка частоты потребления основных групп пищевых продуктов, врачу относительно легко оценивать пищевые привычки пациента и проводить коррекцию рациона.

Предлагаемый алгоритм анализа и коррекции пищевых привычек на соответствие рациону ЗП проводится опросным методом по частоте потребления основных групп пищевых продуктов, с дополнительной количественной оценкой потребления сахара в сырьевом виде (сахар-рафинад, сахар-песок). Анкета опроса представлена в Приложении 1. Вопросник включает анализ частоты потребления основных рационформирующих пищевых продуктов, рекомендованных для ежедневного, еженедельного и ограниченного потребления в рамках рациона ЗП. В оценку и анализ также включены и отдельные привычки пищевого поведения: досаливание уже приготовленного блюда непосредственно перед его употреблением, потребление молочных продуктов высокой жирности, предпочтение дрожжевых хлебобулочных изделий. Потребление поваренной соли оценивается по привычке “досаливать уже го-

товые блюда” и частоте потребления солений и маринованных, мяскоколбасных изделий и копченостей. Оценивается режим питания по кратности приемов пищи в течение дня.

При заполнении анкеты (опросе пациента) возможны варианты — самозаполнение пациентом или сбор данных о характере питания непосредственно медицинским работником (интервьюером), также существует возможность дистанционного заполнения формы и формирования рекомендации. После завершения опроса медицинскому специалисту легко скорректировать рацион пациенту, объяснив ошибки и предоставив рекомендации. Для удобства анализа, интерпретации исходного характера питания и плана для коррекции рациона приведен пример в Приложении 1, где зеленым цветом выделены поля, соответствующие рациону ЗП.

По завершении консультирования пациенту необходимо выдать памятку о рационе ЗП (Приложение 2) в качестве информационно-наглядного материала и ответить на возникшие вопросы.

3. Коррекция рациона питания при алиментарно-зависимых факторах риска

При выявлении у пациента АЗФР ХНИЗ проводится коррекция рациона с учетом сформированных ФР. Питание пациенту выстраивается по принципам рациона ЗП с коррекцией на имеющийся ФР. Пациенту с АГ будут рекомендованы дополнительно к рациону ЗП уменьшение потребления соли и увеличение потребления пищевых источников калия и магния, пациенту с дислипидемией (ДЛП) в питании будет редуцирован и модифицирован жировой компонент рациона (уменьшение НЖК с заменой на ПНЖК и исключение продуктов, содержащих промышленные ТЖК), пациенту с Ож — редуция рациона по ЭЦ и свободным сахарам, пациенту с остеопенией будет рекомендовано усиление присутствия в рационе доли продуктов, богатых кальцием, лицам с ГУ — отказ

от алкогольных напитков и ограничение продуктов с высоким содержанием пуринов, а лицам с ГГ — редуция рациона питания по свободным сахарам, ограничение гликемической нагрузки (ГН) и составление меню из продуктов с низким и средним гликемическим индексом (ГИ).

Однако следует отметить, что коррекция питания проводится, исходя из критериев ЗП или, как часто бывает, параллельно, когда специалист, проводя коррекцию питания с учетом АЗФР, одновременно выстраивает пациенту рацион, в целом отвечающий требованиям ЗП.

В рамках проведения профилактического консультирования пациенту оказывается помощь в коррекции рациона с учетом наличия АЗФР ХНИЗ, лечебные же рационы назначаются исключительно специалистом врачом-диетологом по другим критериям и принципам.

3.1. Артериальная гипертензия

Высокая распространенность АГ в российской популяции — неблагоприятный прогностический вклад АГ в инвалидность и смертность населения, что актуализирует внимание к данной проблеме:

- в РФ изучение вклада 7 ведущих ФР в преждевременную смертность и инвалидность, показало, что АГ вместе с характером питания занимает одно из ведущих мест в этом ряду [89];
- АГ является ведущим ФР развития ССЗ: cerebrovascular diseases (ишемического или геморрагического инсульта), инфаркта миокарда, ИБС, хронической сердечной недостаточности и почечных заболеваний; на их долю от общего числа умерших от всех причин приходится 48% смертей [90];
- распространенность АГ в РФ достаточно высока, и, по данным различных авторов, у взрослого населения достигает 40% [91];
- сокращение распространенности АГ на 25% к 2025г (по сравнению с 2010г) входит в число Глобальных целей ВОЗ в области борьбы с ХНИЗ [92].

Таблица 2

Класс рекомендации и уровень доказательности вмешательства по модификации образа жизни

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности	Литература
Потребление поваренной соли <5 г/сут.	I	A	[94-99]
Увеличение потребления сырых овощей и фруктов, орехов, рыбы, МНЖК; снижение потребления красного мяса; потребление молочных продуктов низкой жирности	I	A	[55, 91, 100-104]
Контроль МТ, профилактика Ож (ИМТ <30 кг/м ² и/или ОТ <102 см для мужчин и <88 см для женщин), стремление к целевым показателям: ИМТ =20-25 кг/м ² и ОТ <94 см для мужчин и <80 см для женщин	I	A	[105-108]
Ограничение алкоголя до <14 порций/нед. для мужчин и <8 порций/нед. для женщин	I	A	[109, 110]
Регулярные аэробные упражнения (например, ≥30 мин умеренных физических нагрузок 5-7 дней в нед.)	I	A	[111-113]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии.

В настоящее время накоплен достаточный научный материал, с позиции доказательной медицины утверждающий о значительной эффективности факторной и, тем более, многофакторной профилактики АГ [93]. На фоне контроля МТ, снижения калорийности рациона, ограничения употребления алкоголя, животного жира и повышения потребления овощей и фруктов, именно ограничение потребления поваренной соли до уровня <5 г оказывает ключевую, первостепенную роль в снижении АД (таблица 2).

3.1.1. Поваренная соль и АГ

По данным ВОЗ потребление поваренной соли (NaCl) за сут. должно составлять не >5 г (соответственно, катиона натрия (Na^+) — 2 г). Доказано, что снижение поступления положительно заряженного катиона Na^+ путем осмоса уменьшает объем циркулирующей крови, а нормализация трансмембранного потенциала клеток, на внешней стороне которых он локализуется, снижает возбудимость нервных клеток симпатической нервной системы, а также чувствительность и сократимость гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Особенно четко показывают значение поваренной соли современные крупные многоцентровые РКИ и особенно метаанализ их данных. В метаанализе (34 исследования, $n=3230$) у взрослых в возрасте ≥ 18 лет умеренное сокращение потребления поваренной соли (в среднем, до 4 г) в течение ≥ 4 нед. привело к снижению систолического АД (САД) на 4 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) на 2 мм рт.ст. Таким образом, установлена дозозависимая эффективность снижения потребления поваренной соли. Обнаружена зависимость и от возраста, и от уровня повышения АД: снижение АД сравнительно выше в старших возрастных группах и у лиц с АГ [94].

Специалисты Американской ассоциации сердца (American Heart Association — АНА) в 2020г обнародовали данные, полученные в процессе компьютерного моделирования зависимости количества потребляемой поваренной соли и вероятностью развития болезней сердца. Оказалось, снижение потребления соли всего на 3 г/сут. (~соответствует 1200 мг натрия) влечет за собой уменьшение частоты проявления заболеваний сердца на 6%, а смертности от ССЗ на 3% [95].

С учетом масштабности процесса даже небольшое, на первый взгляд, снижение среднего АД в популяции может очень существенно влиять на заболеваемость и смертность от ССЗ. РКИ показали, что снижение ДАД на 5–6 мм рт.ст. сопровождается снижением риска инсульта на 35–40%, а сердечной недостаточности на 50%. По данным метаанализа результатов 14 исследований, антигипертензивная терапия привела к снижению риска коронарных

осложнений на 14% [97], а снижение САД, в среднем, на 1 мм рт.ст. снижало смертность от ССЗ на 2,5% [98].

Давая рекомендации по снижению потребления поваренной соли, необходимо особое внимание уделять “скрытой соли”, которая находится в большом количестве в готовых к употреблению гастрономических продуктах (45% суточного потребления) и хлебобулочных изделиях (30%). По данным ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии”, 75% суточного потребления поваренной соли является скрытой, используемой в процессе промышленной переработки продуктов, а также содержащейся в таких консервантах, как нитрит, бензоат, глутамат натрия и др. Около 10–12% соли содержится в натуральных продуктах, 15% поступает с приготовленной пищей и в процессе досаливания пищи перед употреблением [100].

Изучение ассоциации уровня АД и АГ с потреблением соли из различных продуктов у мужчин и женщин 25–64 лет, обследованных в рамках исследований ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) (2020), показало, что средний уровень САД статистически значимо возрастает с увеличением Na^+ в моче; при этом потребление колбасных изделий и мясных деликатесов обладает в этом плане наибольшим эффектом [99].

3.1.2. Минералы, витамины и АГ

Наиболее важным для пациентов с АГ является контроль водно-электролитного обмена и коррекция электролитных нарушений, т.к. именно накопление солей натрия в стенках сосудов повышает чувствительность артерий к вазоспастическим воздействиям и оказывает отрицательное влияние на тонус сосудов. Положение ухудшает недостаточное содержание в рационе питания солей калия, магния и кальция. Кроме того, чтобы вывести избыток жидкости из организма необходимо не только ограничение поваренной соли, но и увеличение содержания солей калия в рационе.

По рекомендациям специалистов ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии”, при физиологической потребности калия ~3–5 г/сут. пациентам с АГ рекомендуется увеличение до 5–6 г/сут. [100]. Поэтому больным АГ следует рекомендовать употреблять больше продуктов, богатых калием — урюк, курага, фасоль, морская капуста, чернослив, изюм, картофель печеный в “мундире”, абрикосы, персики и др. [91].

Очень важно потреблять продукты, содержащие магний (отруби, фасоль, овсянка, чернослив, морская капуста, пшено и др.), что сказывается благотворно на состоянии нервной системы и тонусе сосудов. Большое значение имеет также обогащение рациона витаминами-антиоксидантами: витамином С (шиповник, смородина, цитрусовые и др.) и вита-

мином Р (смородина, черноплодная рябина и др.), витамином Е (зерновые, нерафинированные растительные масла) и бета-каротином (оранжевые фрукты и овощи), снижающими перекисное окисление липидов в сосудистой стенке [100].

3.1.3. Жирнокислотный состав рациона и АГ

Особенное значение при АГ имеет характер липидного обмена и состояние стенки сосудов. В связи с этим необходима оптимизация жирового состава рациона. Во многих эпидемиологических исследованиях выявлена прямая связь между потреблением НЖК и уровнем АД и установлена обратная связь между потреблением ПНЖК и МНЖК и уровнем АД [101].

Отмечено, что благоприятное действие в отношении уровня АД имеет пища, богатая ПНЖК. Помимо прямого антиатерогенного действия эти компоненты пищи обладают гипотензивным эффектом, уменьшают вязкость крови, что, в целом, положительно влияет на течение заболевания и способствует предупреждению его осложнений. В настоящее время имеются убедительные с точки зрения доказательной медицины исследования о связи уровня АД с потреблением в достаточной высокой дозе ПНЖК ω -3 из морских источников. Последние предупреждают развитие ССЗ за счет антиаритмического, антитромботического, гиполипидемического действия, влияния на функцию эндотелия и снижения АД [102].

В связи с этим для оптимизации жирнокислотного состава рациона пациентам следует:

- заменять мясо и мясные продукты с высоким содержанием жира на мясо тощих сортов, бобовые, рыбу, морепродукты и птицу;
- потреблять жирные сорта рыбы не <2 раз/нед.;
- ограничить потребление “видимого жира” в кашах и на бутербродах;
- потреблять молоко и молочные продукты с низким содержанием жира 0,5-2,5% (кефир, йогурт и другие кисломолочные напитки), сыр белый и нетвердых сортов (17-20% жирности), а творог с низким содержанием жира (до 4%);
- отказаться от гидрогенизированных жиров, содержащихся в твердых маргаринах и бисквитах (кексах), т.к. в них содержится большое количество ТЖК [91, 103, 114].

3.1.4. Углеводы и АГ

В целях профилактики нарушений углеводного обмена, особенно у лиц с ИзбМТ с риском развития МС необходимо строго контролировать содержание в рационе простых углеводов (источники — сладкие напитки, джем, мед, варенье и сахар-рафинад) [104, 105].

Экспериментальные исследования показывают, что излишнее потребление сахара приводит не толь-

ко к СД, но и повышенному АД, непосредственно повреждая сосудистую стенку [115]. Возможно, имеет патогенетическое значение и тот факт, что в ответ на потребление сахара идет выработка поджелудочной железой инсулина, а последний, наряду с тем, что усиливает аппетит, увеличивает реабсорбцию Na^+ в почках с задержкой воды [55].

3.1.5. ИзбМТ и АГ

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что АГ в 2-3 раза чаще встречается у лиц с ИзбМТ и Ож. Об этом говорят и результаты снижения МТ у лиц с АГ, когда потеря нескольких кг приводит к снижению дозы принимаемых препаратов, а в некоторых случаях даже и к их отмене.

Методом логистической регрессии было проанализировано влияние изменений МТ на контроль АГ у 16564 пациентов. Установлено, что значительные колебания АД связаны с изменениями МТ, особенно у лиц с абдоминальным ожирением (АО). Такой метаанализ 25 исследований выявил линейную зависимость между снижением МТ и АД, продемонстрировав, что редукция МТ на 1 кг связана со снижением САД на ~ 1 мм рт.ст. [106].

Патогенетически важен тот факт, что висцеральный жир, накопленный при абдоминальном ожирении (АО), секретирует многие метаболически активные факторы, ответственные за развитие инсулинорезистентности и повышение активности симпатической нервной системы, а также за повышенную склонность к тромбообразованию. Это свободные ЖК, лептин, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли, ангиотензин и др. [107].

Таким образом, снижение МТ можно рекомендовать пациентам с АГ, ИзбМТ и Ож в целях контроля ФР ССЗ. Однако для некоторых пациентов вполне разумной целью может быть просто стабилизация веса. Данные некоторых наблюдательных исследований указывают на ухудшение прогноза после снижения МТ у больных с уже имеющимися клинически манифестными ССЗ. Это же, по видимому, верно для больных пожилого и старческого возраста.

В целом, для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным АГ рекомендуется поддержание “здоровых показателей” МТ (ИМТ ~ 25 кг/м² и окружности талии, ОТ <102 см у мужчин и <88 см у женщин), что снижает сердечно-сосудистый риск у больных с тяжелым (морбидным) Ож [108].

3.1.6. Алкоголь и АГ

Метаанализ 15 контролируемых клинических исследований ($n=2234$) показал, что снижение потребления алкоголя ассоциируется со снижением

САД и ДАД, в среднем, на 3,31 и 2,04 мм рт.ст., соответственно, при этом эффект зависит от дозы алкоголя и от первоначального уровня АД [109]. Если суммировать результаты всех исследований, можно сделать вывод, что снижение потребления алкоголя на 1 стандартную дозу (1 “дринк” ~10 г 96% этанола) приводит к снижению АД на 1 мм рт.ст. Уровни АД снижаются в течение часов или дней после полного прекращения или уменьшения количества принимаемого алкоголя.

Обсуждается несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь между употреблением алкоголя и повышением АД: нейрогуморальные нарушения симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, сдвиги в соотношениях инсулин/инсулинорезистентность, кортикотропин/кортизол, электролитные нарушения и ингибирование синтеза эндотелием сосудорасширяющего оксида азота [110].

На основании этих однозначных результатов в рекомендациях зарубежных и отечественных научных обществ по профилактике АГ даются согласованные рекомендации. Мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, рекомендуется ограничить его прием до 20-30 г/сут. (в пересчете на этанол), а женщинам с АГ — до 10-15 г/сут. Суммарное потребление алкоголя в нед. не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин.

3.1.7. ФА и АГ

Пациентам с АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание) продолжительностью не <30 мин. 5-6 раз/нед. Установлено, что помимо положительного влияния на обменные процессы и сердечный ритм умеренная ФА снижает и жесткость сосудов, часто имеющую место у больных АГ [111].

В когортных исследованиях было показано, что даже менее интенсивная и продолжительная, но регулярная ФА сопровождается снижением смертности на ~20% [112].

Установлено также, что выраженное снижение АД и улучшение показателей обмена веществ сопутствует и динамическим силовым тренировкам. Поэтому можно рекомендовать выполнение силовых нагрузок с небольшим (адекватным по весу) отягощением 2-3 раза/нед. по 10-15 мин. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется, поскольку исследований на эту тему очень мало [113].

3.1.8. Характер питания, влияющий на развитие АГ

Структура питания пациентов с АГ должна в целом соответствовать рекомендациям ЗП. При условии снижения потребления животного жира и простых углеводов, количество потребляемого белка должно быть оптимальным (1 г/кг веса) и не ограничиваться, если не страдает функция почек.

Наиболее ярким примером такого характера питания является диета DASH, одна из немногих популярных диет с доказательной научной базой.

3.1.8.1. Диета DASH

Результаты исследования DASH у лиц с изолированным повышением САД 1 стадии под влиянием диеты, обогащенной фруктами, овощами, низкожировыми молочными продуктами, минеральными веществами: калием, кальцием, магнием, а также с пониженным содержанием общего жира и ограничением поваренной соли, показали снижение САД на 11,2 мм рт.ст., а у 78% участников — до нормальных значений [96].

Уже восьмой год подряд американские новости и World Report (2018) оценивают диету DASH как “лучший рацион” среди ~40 рассмотренных. DASH в сочетании с ограничением поваренной соли занимает первое место в номинации “Лучшая общая диета”, в категориях “Здоровое питание” и “Профилактика сердечных заболеваний” [116].

Исследователи Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI), разрабатывали DASH для профилактики и лечения высокого АД, но эта диета доказала свою высокую эффективность и в снижении уровня ОХС крови [49, 96].

На рисунке 3 представлено графическое изображение пирамиды рациона DASH, а в таблице 3 — количество потребления основных групп пищевых продуктов, включенных в данный рацион. Количество отражено в единицах потребления и соотносится с разными продуктами одной пищевой группы. Пример: 1 кусочек хлеба равен 1/2 десертной тарелки каши, риса, а 1 средний фрукт — 1/2 десертной тарелки фруктового или овощного салата и т.д. (таблица 3).

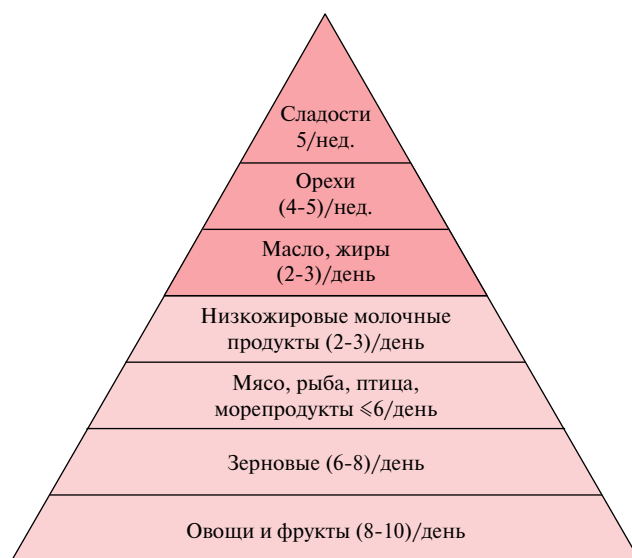


Рис. 3 Пирамида структуры рациона DASH.

Таблица 3

Диета DASH

Продукты	Потребление (усл. ед.)	Пример одной единицы потребления
Молочные продукты	2-3/день	1 чашка молока (йогурта) 1 кусок сыра (30 г), 50 г творога
Зерновые	6-8/день	1 кусочек хлеба, 30 г крупы 1/2 десертной тарелки каши, риса
Мясо, птица, рыба, морепродукты	≤6/день	1 яйцо, 1 унция (25-30 г) мяса, рыбы, дичи
Орехи /семечки/ бобовые	4-5/нед.	2 ст. л (15-20 г) семян, горсть орехов 1/2 десертной тарелки бобовых, стручковых
Фрукты	4-5/день	1 средний фрукт или 1/2 стакана сока или 1/4 стакана сухофруктов
Овощи	4-5/день	1/2 тарелки овощного салата, 1/2 стакана овощного сока
Масла, жиры	2-3/день	1 ст. л. мягкого маргарина, 1 ч. л. раст. масла, 2 ст. л. салатной заправки
Сахар, сладости	4-5/нед.	1 ст. л. сахара (джема, меда, варенья), 100 г мороженого

3.1.8.2. Советы по диете DASH

Диетологический подход к лечению АГ [49]:

— Увеличьте дневную порцию овощей и фруктов, попытайтесь удвоить количество фруктов и овощей на один прием пищи. Пример: на завтрак съедайте один фрукт и один овощ. Затем добавьте один фрукт и один овощ в качестве перекуса между основными приемами пищи.

— Употребляйте молочные продукты 2-3 раза в день. Старайтесь использовать продукты со сниженным содержанием жира или обезжиренные.

— Выбирайте продукты из цельного зерна, они наиболее богаты питательными веществами, особенно витаминами группы В. Пример: зерновой хлеб, мало обработанные крупы, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы.

— Обращайте внимание на процентное содержание веществ, указанное на этикетках, и выбирайте продукты с наименьшим содержанием насыщенных жиров, общего жира, холестерина и натрия.

— Употребляйте свежие, замороженные, или сушеные, но не консервированные фрукты и овощи.

— Ограничьте потребление сахара, джема, меда, варенья, мороженого, сладких напитков и других сладостей.

3.1.9. Принципы построения рациона питания при АГ

• ограничение потребления ионов натрия в виде поваренной соли и увеличение солей калия до 4-5 г/сут. и магния до 0,8-1,0 г/сут. за счет широкого включения продуктов — источников этих минеральных веществ (фрукты, овощи, их соки, орехи, гречневая, овсяная крупы, пшено);

• присутствие адекватного количества белка и суточной ЭЦ рациона, соответствующих физиологической потребности согласно возрасту, полу и характеру физической нагрузки;

• обеспечение в рационе достаточного количества ПНЖК;

• соблюдение корректной технологической обработки продуктов и блюд (удаление экстрактивных веществ, исключение острых специй, жареных и консервированных блюд, поваренной соли для кулинарных целей);

• ограничение рафинированных углеводов до 35-40 г/сут., а в редуцированном по калорийности рационе — полное исключение.

3.2. Ожирение и абдоминальное ожирение

Ож является одним из наиболее распространенных АЗФР ХНИЗ в российской популяции:

• ~64% россиян в настоящее время имеют ИзбМТ, каждый третий — страдает Ож [117];

• мужчины прибавляют в весе более стремительно, чем женщины. Процент мужчин с Ож в России за период 1993-2003гг увеличился в 3 раза и составил 26,9 vs 8,7% исходно [118];

• отмечено достоверное увеличение ИМТ с возрастом: среди лиц 25-34 лет ИМТ >25 кг/м² имеют ~41,9%, тогда как у лиц 55-64 лет этот показатель возрастает до 83,1% [117];

• с возрастом увеличивается массовая доля висцеральной жировой ткани, тогда как объем мышечной ткани после 60 лет стремительно уменьшается и, сопровождаясь снижением уровня основного обмена, способствует развитию саркопенического Ож [119].

Ож является серьезной проблемой здравоохранения мирового масштаба, распространенность которой неуклонно увеличивается с каждым годом. В соответствии с рекомендациями ВОЗ показатели ИМТ для взрослого населения интерпретируются по критериям ИМТ (рисунок 4).

Зачастую Ож расценивают только как эстетическую проблему, однако это в корне неверно. Ож — это хроническое, рецидивирующее заболевание и ФР развития целого ряда патологий — СД 2 типа, АГ, ИБС, неалкогольной жировой болезни

Категория	ИМТ, кг/м ²
Дефицит МТ	<18,5
Норма	18,5-24,9
ИзбМТ	25,0-29,9
Ож	≥30,0
I степень	30,0-34,9
II степень	35-39,9
III степень (морбидное)	≥40

Рис. 4 Категории МТ согласно показателю ИМТ.

	ОТ (см) 		
Мужчины	<94	94-102	>102
Женщины	<80	80-88	>88

Рис. 5 Показатели ОТ и риск развития кардиометаболических нарушений.

печени, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, синдрома обструктивного апноэ сна, различных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, эндометрия, колоректальный рак), поражений опорно-двигательного аппарата и др. Ож увеличивает риск смерти в ~3 раза, причем преимущественно среди лиц трудоспособного возраста [120]. Только 50% лиц с ИМТ >40 кг/м² достигают возраста 70 лет [121]. У 33% пациентов с ИМТ >30 кг/м² имеются ранние нарушения углеводного обмена, у 12,1% лиц с Ож зарегистрирован СД 2 типа [122]. В связи с вышеперечисленным ИМТ в настоящее время рассматривается экспертами ВОЗ в качестве одного из основных индикаторов здоровья [92].

Следует подчеркнуть, что именно АО, увеличение ОТ и увеличение массы висцеральной жировой ткани (ЖТ) имеет критическое значение в ключе увеличения риска развития кардиометаболических нарушений (рисунок 5).

Установлена прямая связь АО с уровнем АД и обратная — с уровнем ХС в составе антиатерогенных ЛВП и отношением ХС ЛВП/ХС ЛНП [123, 124]. При Ож 26%, а при морбидном Ож 36% пациентов страдает хронической сердечной недостаточностью, которая встречается при Ож в 9 раз, а при морбидном Ож в 12 раз чаще, чем у лиц с нормальной МТ. Кроме того, у лиц с Ож чаще встречаются нарушения ритма и проводимости сердца [124].

Увеличение массы ЖТ развивается вследствие избыточного энергопотребления на фоне низких энерготрат. Безусловно, существует целый ряд эндокринных нарушений, генетических синдромов, которые могут способствовать развитию Ож, но необходимо понимать, что в основе нарушений и в этих случаях лежит нарушение энергетического

баланса. Основной причиной стремительного распространения ИзбМТ и Ож является высокая ЭЦ потребляемого суточного рациона современного человека на фоне НФА. Влияние на это оказывает целый комплекс как внешних, так и субъективных факторов.

На фоне изменения традиций и культуры питания значительно изменились и характеристики продуктов питания. Полки современных магазинов изобилуют различными полуфабрикатами, продуктами глубокой переработки с заведомо высоким содержанием скрытых жиров, добавленных сахаров и соли. Одновременно с этим низкая информированность населения о структуре ЗП, методах анализа состава тех или иных продуктов и рациона в целом, недостаточное потребление овощей и фруктов, неправильные пищевые привычки, привели к тому, что рацион питания подавляющего большинства россиян не соответствует принципам сбалансированного питания [53, 118]. Перечисленные современные тенденции в еде, систематическое употребление продуктов с высокой калорийностью и низкой питательной ценностью приводят к развитию Ож на фоне микронутриентного голодания, последствия которого нельзя недооценивать, особенно если речь идет о детях и лицах пожилого и старческого возраста.

Стратегия лечения Ож формируется исходя из полученных данных клинико-лабораторного обследования с учетом не только ИМТ пациента, но и наличия, тяжести течения ассоциированных с Ож заболеваний. Лечение Ож — сложный, многокомпонентный процесс, требующий индивидуального подхода, целью которого является снижение МТ, предотвращение рикошетного набора МТ (удержание веса) и компенсация связанных с Ож патологических состояний. При наличии показаний, в терапии Ож возможно кратковременное применение лекарственных препаратов для снижения МТ, при морбидном Ож возможно рассмотрение вопроса о хирургическом лечении, но, следует понимать, что данные методы — лишь дополнение, фундаментом же лечения и профилактики Ож является немедикаментозная терапия — модификация системы питания, повышение уровня ФА и изменение пищевого поведения.

3.2.1. Основные принципы рациона при Ож

- соответствие энергетической и пищевой ценности рациона физиологическим потребностям организма, рассчитанного на рекомендуемую МТ;
- редукция калорийности рациона производится за счет ограничения насыщенных жиров и снижения до полного исключения добавленных сахаров и алкоголя;
- модификация жирового компонента заключается в ограничении общего жира до 30% от су-

точной калорийности рациона, снижения доли насыщенных жиров и увеличения содержания ненасыщенных ЖК, прежде всего ПНЖК ω -3 (морские виды рыб, растительные масла, семена);

- адекватное содержание в рационе белка из оптимальных пищевых источников;
- увеличение содержания ПВ до 30-40 г/сут.;
- снижения ГН рациона за счет включения продуктов с низким и средним ГИ.

Предоставление пациенту готового рациона питания на определённый срок с рассчитанной калорийностью и рецептами приготовления блюд уходит в прошлое. На смену этому методу приходит обучение пациента основным принципам ЗП. Ключевым инструментом борьбы с ИзбМТ и Ож сегодня является постепенное формирование и внедрение здоровых пищевых привычек в повседневную жизнь. Именно постепенные, но безвозвратные изменения, постановка реальных индивидуальных целей для каждого конкретного пациента в зависимости от его образа жизни и вкусовых предпочтений — залог эффективного снижения МТ и удержания его в долгосрочной перспективе.

Следует очень настороженно относиться к огромному количеству рекомендаций по питанию, заманчиво обещающих быстрое снижение МТ, которые можно встретить сегодня в различных источниках, особенно в сети Интернет. Некоторые из представленных диет, например, кетогенная, низкожировая или диета с экстремально низкой суточной калорийностью рациона (<1000 ккал/сут.), могут вызвать целый ряд нежелательных явлений, включая кетоз, перепады настроения, сухость кожи, авитаминоз, высокий риск камнеобразования в желчном пузыре и почках, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и др. Эти диеты противопоказаны пациентам с хроническими заболеваниями и могут применяться в исключительных случаях, кратковременно, только по показаниям и под контролем врача. Подобные диеты практически всегда приводят к срывам и рикошетному набору МТ.

Согласно отчету совместной рабочей группы Общества борьбы с ожирением (The obesity society), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association) доказано, что все планы и стратегии изменения рациона питания являются примерно одинаковыми по эффективности при условии, что их целью служит обеспечение энергодифицита суточного рациона питания в 500-750 ккал [125]. Для снижения массы ЖТ общая калорийность потребляемых за сут. продуктов и блюд должна быть ниже суточных энергозатрат, при этом важно сохранить сбалансированность рациона по макронутриентам, минеральным веществам и витаминам. Ограничение насыщенных жиров,

добавленных сахаров при достаточном употреблении белка и клетчатки — такой подход позволит не только нормализовать МТ, но и удержать достигнутые результаты, не нанеся вреда здоровью.

Отдельно следует сказать о лицах пожилого и старческого возраста. Данная возрастная категория пациентов нуждается в более плотной по биологической ценности пище (больше нутриентов на единицу калорийности), т.к. наряду с более низкой потребностью в энергии потребность в незаменимых пищевых веществах не только не изменяется, но в некоторых случаях даже увеличивается. Поскольку снижение ИМТ <23 кг/м² у лиц в возрасте >65 лет приводит к возрастанию риска смерти, представляется целесообразным не допускать потери веса ниже указанных пределов в данной возрастной группе [126]. Для пациентов ≥75 лет потеря МТ может стать потенциально опасной в ключе прогрессирования саркопении, мальнутриции, потери МПК и повышения риска смерти. Поэтому такой группе пациентов при ИМТ 25-29,9 кг/м² не следует рекомендовать снижать МТ [127]. Если необходимость снизить МТ все-таки есть, ограничение суточной калорийности следует строго контролировать. Пациентам с Ож >65 лет рекомендован умеренный дефицит калорийности рациона — до 250 ккал/сут., что обеспечит нерезкий, умеренный темп снижения МТ.

3.2.1.1. Рекомендуемые этапы модификации рациона

В первую очередь требуется исключить из типичного рациона калорийные продукты и блюда с высоким содержанием жиров (в т.ч. ТЖК) и простых углеводов (добавленных сахаров) [128]. Жир является самым калорийным макронутриентом и одной из основных причин излишней энергоемкости рациона. С целью ограничения потребления жиров необходимо исключить из рациона жирные сорта мяса и птицы (свинина, баранина, гусь, утка), жирные молочные продукты (сливки, сметана, сыры 40-50%, творог >9% жирности), переработанные мясопродукты (сосиски, колбасы, паштеты), фастфуд, чипсы и другие продукты, приготовленные во фритюре, кондитерские изделия. Важным источником МНЖК и ПНЖК являются растительные масла (оливковое, подсолнечное, льняное, соевое и др.), но необходимо помнить, что любое растительное масло — один из самых калорийных продуктов с ограниченной нормой потребления на этапе снижения МТ — не >30 мл/сут. То же самое касается орехов и семян, продуктов, которые зачастую становятся источником “незаметных” калорий: многие пациенты даже не фиксируют это как прием пищи, в то время как 100 г семян подсолнечника содержит ~600 ккал. Особое внимание следует уделить кулинарной обработке пищи и не использовать масло

Таблица 4

Пример ведения дневника питания

Дата, прием пищи, время	Перечисление продуктов и блюд (количество указать в ложках, чашках, кусках...)	Примечания (настроение, чувство голода по 10-балльной шкале)
10.04.2021, Завтрак, 7 ч 00 мин	• Кофе черный без сахара • Каша геркулесовая на молоке — 5 ст. ложек • Творог 5% — 2 ст. ложки	Голод — 8 баллов Настроение нейтральное
10.04.2021, Перекус, 10 ч 00 мин	• Пирожное “Картошка”	Голод — 0 баллов Стресс на работе

в процессе ее приготовления. Продукты можно тушить, отваривать, запекать или использовать гриль.

Источником простых легкоусвояемых углеводов служат сахар, варенье, мед, сладости, выпечка, кондитерские изделия, сладкие газированные напитки, пакетированные соки и др. Продукты данной категории также следует исключить из рациона. Более подробно с перечнем таких продуктов можно ознакомиться в разделе “Гипергликемия”.

Следующим ключевым этапом является формирование режима питания и уменьшение размера порции. Согласно данным международных исследований, во многих странах вечерний прием пищи является самым калорийным (33-40% от ЭЦ рациона), что может приводить к увеличению МТ [129]. Зачастую плотный обильный ужин — это единственный прием пищи современного работающего человека, тогда как весь день сопровождается перекусами в виде сладостей и прочих снеков, не приносящих чувства полноценного насыщения, но при этом обеспечивающих избыточную калорийность рациона. Постоянное чувство голода в течение дня провоцирует переедание в вечернее время. Именно поэтому не рекомендуется делать длительные перерывы между приемами пищи, сократив при этом объем порции. Частое дробное питание небольшими порциями (3 основных приема пищи и 1-2 перекуса в виде фруктов или нежирных кисломолочных продуктов) способствует снижению МТ при отсутствии чувства голода.

Эффективным методом самодисциплины и контроля рациона может стать ведение дневника питания; пример ведения дневника представлен в таблице 4. Пациентам рекомендовано вести дневник, где важно фиксировать не только продукты и напитки, потребляемые в течение дня, но и время/тип ФА, выраженность чувства голода, эмоциональный фон и ощущения, сопровождающие те или иные изменения. Дневник помогает и пациенту, и врачу оценивать структуру рациона и анализировать ситуации, требующие коррекции, с целью повышения эффективности лечения.

Важным аспектом диетологической коррекции является идентификация истинного чувства голода — “а хочу ли я есть на самом деле?”. Зачастую чувство голода путают с жаждой или используют перекус на

работе как средство отвлечься от рабочего процесса и передохнуть. Для многих процесс приема пищи — это источник удовольствия, способ расслабиться и снять напряжение в конце дня. Понимание и распознавание пациентами стимулов, которые провоцируют их на прием пищи, позволит избегать или заменять несвязанный с чувством голода перекус чем-то более полезным.

Поведенческая терапия и психологическая поддержка играют особую роль при коррекции рациона питания. Крайне важна поддержка близких и пересмотр культуры питания всей семьи. Серьезным мотивирующим аспектом должно стать информирование пациента о благоприятном влиянии нормализации МТ практически на все органы и системы организма. Эффективным снижением МТ считается редукция МТ на 5-10% за 3-6 мес. лечения [130], что обеспечивает улучшение общего состояния пациента и существенно снижает риск развития ассоциированных с Ож патологий:

- СД 2 типа — снижение риска развития на 58% [131].
- АГ — снижение уровня САД и ДАД на 5 мм рт.ст. [132].
- ДЛП — значимое снижение уровня ХС ЛНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов (ТГ) [133].
- Синдрома обструктивного апноэ сна — умеренное, но устойчивое снижение веса может предотвратить прогрессирование заболевания у 80% пациентов или даже вылечить легкий синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с Ож [134].

Снижение МТ способствует увеличению уровня ФА пациентов и улучшению качества жизни в целом [135], тем самым, создавая дополнительную мотивацию и способствуя дальнейшим успехам на пути к стройности.

3.3. Дислипидемия

Актуальность немедикаментозных подходов к коррекции ДЛП продиктована ростом распространенности липидных нарушений:

- ~50% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень ОХС; ОХС >5 ммоль/л выявлен у 47,8% мужчин и 56,4% женщин [118];

Таблица 5

Оптимальные значения липидных показателей
в зависимости от категории риска

Показатель, ммоль/л	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП	<3,0	<2,6	<1,8	<1,4
ХС неЛВП	---	<3,4	<2,6	<2,2
ХС ЛВП	>1,0 для мужчин; >1,3 для женщин			
ТГ	<1,7			

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

• в возрасте от 25 до 64 лет распространенность высокого уровня ОХС увеличивается с 36,9% до 74,5% [118];

• в мире 39% взрослого населения имеют ГХС [136];

• увеличение уровня ОХС на 1% приводит к росту риска развития ИБС на 2-3%, а увеличение уровня ХС ЛНП на 1% — к росту на 1,2-2% [137];

• 2,6 млн смертей/год (4,5% общей смертности) в мире ассоциировано с высоким уровнем ОХС [136];

• снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л приводит к 23% снижению риска больших сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта) [138];

• 60% ССЗ могут быть предотвращены с помощью изменения пищевых привычек [137];

• 80% ССЗ можно избежать путём активного “внедрения” сбалансированного питания и ЗОЖ [139].

Самыми типичными нарушениями липидного обмена (ДЛП) являются: повышение уровней ОХС, ХС ЛНП, ХС, не связанного с ЛВП (ХС неЛВП), ТГ, а также низкий уровень ХС ЛВП [140].

Коррекция ДЛП является ключевой задачей первичной и вторичной профилактики ССЗ. Терапевтическая стратегия, направленная на поддержание рационального питания и ЗОЖ, должна быть инициирована при ДЛП как можно раньше.

Согласно современным отечественным и международным рекомендациям, изменение системы питания — первая линия терапии нарушений липидного обмена [141, 142]. Диетологическое вмешательство при выявлении ДЛП показано абсолютно всем независимо от группы риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и применения липид-снижающей терапии. Однако в первую очередь коррекция питания в качестве монотерапии выступает в группах низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

Вместе с тем, в группах высокого и очень высокого риска часто существует ситуация невозможности применения липид-снижающей терапии; отмечено, что ~50% пациентов с ДЛП отказываются от медикаментозного лечения по ряду причин (внутреннее убеждение о небезопасности лекарствен-

ных препаратов, непереносимость терапии из-за побочных эффектов).

В таких условиях опасно оставлять пациента без адекватной нутритивной коррекции, тем более что в настоящее время накоплена основательная доказательная база для её использования в лечении ДЛП и для снижения кардиометаболического риска.

Несмотря на то, что ДЛП часто является комбинированной и затрагивает изменения разных фракций липидного спектра, именно уровень ХС ЛНП закреплен в качестве первичной таргетной цели в реализации профилактики ССЗ.

Вторичными целями в снижении сердечно-сосудистого риска являются нормализация уровней ХС неЛВП, ТГ, ХС ЛВП (особенно у лиц с сопутствующим Ож, СД и МС). Особый интерес представляет показатель ХС неЛВП. Установлено, что ХС неЛВП — лучший предиктор сердечно-сосудистой смерти у лиц с Ож, МС и СД 2 типа, поскольку включает в себя не только собственно ХС ЛНП, но и ремнантные атерогенные формы липопротеинов, богатые ТГ. Расчёт производится очень просто: $\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} = \text{ХС неЛВП}$ [141].

Чёткие измеримые цели-ориентиры в коррекции ДЛП приведены в таблице 5. Они имеют значимые различия в зависимости от предварительно установленного уровня 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти по SCORE [141, 143].

Следует отметить современные тенденции в отношении уровня ХС ЛНП: “чем ниже, тем лучше” и “чем раньше, тем лучше”.

Приобретенные (вторичные) ДЛП в большинстве случаев являются АЗ (за исключением таких причин, как гипотиреоз, хроническая болезнь почек и др.) и включают широкий спектр нарушений липидного обмена [141].

Пищевые факторы, ассоциированные с развитием ДЛП, хорошо известны. Современный западноевропейский тип питания представляет собой преимущественно углеводно-жировую пищу, богатую НЖК и ХС, ТЖК, простыми углеводами и обесквашенную ПВ (как растворимыми, так и нерастворимыми). Такой дисбаланс качественного и количественного состава рациона приводит:

- к высокому пулу свободных ЖК и ТГ в постпрандильный период и натощак;
- к потенцированию провоспалительных реакций в постпрандильный период;
- к дефициту органических кислот, антиоксидантов, фолиевой кислоты (индукция гипергомоцистеинемии).

Не менее важными в формировании ДЛП являются некоторые элементы образа жизни: гиподинамия с сопутствующей инсулинорезистентностью на уровне мышечной ткани, жировой ткани и печени; поздний последний прием пищи, когда пищевая нагрузка приходится на ночные часы во время активного синтеза ХС [144].

В настоящее время подвергается пересмотру закрепившаяся на уровне массового сознания ассоциация между высоким содержанием ХС в пище и развитием гиперлипидемии. Ранее первым шагом на пути к нормализации обмена липидов крови было назначение гиполипидемической диеты. Оказалось, что не столько сам по себе избыток ХС в еде приводит к ДЛП, сколько сопутствующий дефицит растворимых ПВ, недостаточная антиоксидантная ёмкость пищи, недостаток ПНЖК и других минорных пищевых факторов в суточном рационе [143]. Поэтому согласно современным рекомендациям в коррекции ДЛП на первый план выступает не ограничительное питание с полным исключением ХС, а сбалансированное питание с включением в рацион всех важных нутриентов.

3.3.1. Основные принципы построения рациона

В настоящее время имеется широкий спектр эффективных диетологических средств для лечения ДЛП с позиций доказательной медицины:

- отдельные нутриенты
- системы питания
- нутрицевтики

3.3.2. Рацион питания при высоком уровне ХС ЛНП и высоком ХС неЛВП

Показатели ХС ЛНП и ХС неЛВП — главные цели первичной и вторичной профилактики ССЗ. Всем пациентам с повышенным уровнем ХС ЛНП, включая тех, кто находится на липидснижающей терапии, показана коррекция рациона и изменение образа жизни [141]. Ключевые диетологические рекомендации включают:

Снижение доли потребления НЖК <7% общей ЭЦ рациона

При реализации данной рекомендации ожидается снижение уровня ХС ЛНП на 8–10% [145].

В настоящее время в европейских странах и США среднее потребление НЖК составляет 11% от общей ЭЦ рациона. Эта цифра формируется за счёт преобладания в пище таких блюд, как пицца, фаст-

фуд, кремовые десерты, сыр, красное мясо и переработанная мясная продукция [146]. Чтобы достигнуть рекомендуемых значений по снижению НЖК, необходимо постепенно заменять их на источники МНЖК и ПНЖК. Установлено, что замена 5% ккал, поступающих из НЖК, на иные источники энергии из МНЖК, ПНЖК или из цельнозерновых продуктов снижают уровень ХС ЛНП на 0,23 ммоль/л, 0,17 ммоль/л и 0,16 ммоль/л, соответственно [146].

Снижению потребления НЖК способствуют:

- выбор молочной продукции низкой жирности (молоко, кефир, сыр, йогурт, творог),
- предпочтение жидким растительным маслам (нетропическим) вместо твердых жиров — сливочного масла, сала, говяжьего жира, топленого масла, пальмового и кокосового масел,
- использование в пищу постного красного мяса (без видимого жира).

Более того, включение в рацион орехов в качестве перекуса вместо распространенных пикантных закусок (снеков) промышленного производства (крекеры, печенье, чипсы) также приводит к снижению пищевой нагрузки НЖК [139].

Максимальное исключение из рациона ТЖК

Большинство ТЖК, образующихся в жирах в процессе гидрогенизации, дезодорации, отбеливания и воздействия высоких температур, в природе встречаются лишь в следовых количествах. Для организма человека эти вещества чужеродны. Помимо повышения риска развития ДЛП, ТЖК снижают чувствительность клеток поджелудочной железы к инсулину, провоцируя развитие хронических воспалительных процессов и Ож.

Максимальное количество ТЖК человек получает из пищи промышленного производства. ТЖК могут скрываться под следующими названиями в составе кондитерских продуктов питания, замороженных полуфабрикатов, молочной продукции и др.: растительный жир, маргарин, заменитель масла какао, эквивалент масла какао, растительное масло (как эвфемизм жидкого жира специального назначения), кондитерский жир, заменитель молочного жира, растительные сливки, гидрогенизированное масло.

Установлено, что замена углеводов на ТЖК в объеме 2% от общей калорийности рациона увеличивает риск ИБС на 24%; замена сливочного масла или животного жира на гидрогенизированные жиры (с содержанием 10–40% ТЖК) в объеме 8% от калорийности рациона увеличивает риск ИБС на 6–10% [147]. На основании большого пула клинических исследований [148, 149] эксперты ВОЗ еще в 2009г рекомендовали рассматривать ТЖК как опасные вещества, подлежащие удалению из продуктов питания [150].

В США FDA (Food&Drug Administration) утвердило норму содержания ТЖК в продуктах пи-

тания — “настолько мало, насколько возможно” (<1%), в Европе <2%. В России, согласно Техническому регламенту на масложировую продукцию, с 2018г норма содержания ТЖК в маргаринах, жирах специального назначения не должна превышать 2%. Необходимо обучать пациентов правильному выбору продуктов промышленного производства, поскольку до сих пор производители не указывают на упаковках процентное содержание ТЖК.

Увеличение потребления растительных стеролов/станолов (фитостеролов) до ~2 г/сут.

Результаты метаанализа 124 РКИ с участием >9600 чел. показывают, что при потреблении фитостеролов в дозе 2,1 г/сут. уровень ХС ЛНП снижается на 6-12% от исходного [151].

Механизм действия растительных стеролов заключается в следующем. Фитостеролы по своей структуре схожи с ХС. Это позволяет им конкурировать с ХС за положение в смешанных мицеллах, необходимых для его всасывания в тонкой кишке. В результате этого абсорбция ХС из пищи и солей желчных кислот снижается на ~50%. Мощными природными источниками фитостеролов являются цельнозерновые крупы, бобовые, орехи/семена и нерафинированные масла из них [152].

Традиционная западноевропейская система питания не предполагает высокого содержания фитостеролов в суточном рационе. У современного городского жителя невозможно достигнуть даже дозировки в 1 г/сут. В среднем, содержание фитостеролов в потребляемой пище колеблется от 200 до 500 мг/сут. В этом аспекте преимущество имеют вегетарианцы и веганы [153, 154].

Следовательно, для пациентов с ДЛП важно рекомендовать включать в рацион продукты, богатые фитостеролами. Актуален и вопрос разработки функциональных продуктов, обогащенных фитостеролами.

Увеличение потребления растворимых ПВ до 5-10 г/сут.

Это приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 3-5% [155]. Растворимые ПВ в отличие от клетчатки (нерастворимые ПВ) являются метаболически активными. Механизм действия сводится к следующим процессам:

- растворимые ПВ в жидкой среде формируют гель, повышающий вязкость пищевого комка, что приводит к снижению абсорбции ХС и ЖК, в то время как процессы катаболизма ХС ускоряются;
- микроорганизмы кишечника, ферментирующие растворимые ПВ, продуцируют короткоцепочечные ЖК, ингибирующие фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазу и тормозящие синтез эндогенного ХС.

Источником растворимых ПВ является только растительная пища, а именно — фрукты, ягоды и овощи (особенно все виды капусты, включая брокколи), а также орехи, бобовые, цельнозерновые (овёс, ячмень).

Результаты двух метаанализов (94 РКИ) показали, что 5-10 г/сут. растворимых ПВ (в виде бета-глюкана, псиллиума, гуаровой камеди и пектина) снижают уровень ХС ЛНП на 0,14-0,3 ммоль/л [156, 157]. В аспекте рекомендации увеличения общего количества ПВ в рационе до 20-30 г/сут. при отдельных нозологиях (Ож, СД 2 типа), следует акцентировать, что доля растворимых ПВ должна составлять не <5-10 г/сут.

Снижение уровня ХС, поступающего с пищей, <200 мг/сут.

Метаанализ 55 РКИ обнаружил дозозависимый эффект между количеством экзогенно поступающего ХС в составе пищи и уровнем ХС ЛНП [158]. Было показано, что прирост алиментарного ХС на каждые 100 мг/сут. приводит к пропорциональному увеличению концентрации ХС ЛНП в крови на 0,05-0,12 ммоль/л. Разумеется, вклад НЖК в развитие ДЛП более выраженный, чем у пищевого ХС. Однако многие пищевые источники НЖК также являются и источником экзогенного ХС. Таким образом, рекомендации по ограничению количества НЖК будут также направлены на снижение ХС пищи. Основные источники ХС — мясо (в т.ч. мясо птицы с кожей, красное мясо и переработанное мясо), креветки и другие панцирные морепродукты, яйца (желток), молочная продукция, сливочное масло и сыр.

Редукция общей калорийности рациона, согласно рекомендуемой МТ

При ведении пациента и коррекции рациона следует учитывать сопутствующие заболевания, особенно если это АЗ. При наличии у пациента ИзбМТ или Ож следует редуцировать ЭЦ рациона, чтобы способствовать снижению МТ. Уменьшение МТ на 3-5% от исходного уровня у пациентов с ИзбМТ или Ож способствует снижению уровня ХС ЛНП [159]. Результаты систематического обзора 13 РКИ по оценке влияния снижения МТ на липидный обмен свидетельствуют о том, что редукция МТ на 10 кг снижает уровни ОХС на 5% от исходного, ХС ЛНП на 0,2 ммоль/л [160]. Рекомендации по коррекции рациона питания для снижения МТ представлены в соответствующей главе.

При наличии у пациента нескольких сопутствующих АЗ или АЗФР, когда требуется более серьезная коррекция рациона с учетом множественных нарушений, его рекомендуется направить к врачу-диетологу. Подбор рационального питания на основе персонифицированного подхода и возмож-

Таблица 6

Диетологические рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП

Изменения в питании	Ожидаемое снижение ХС ЛНП от исходного уровня	Класс доказательности
Снижение доли НЖК (<7% ккал)	8-10%	A
Исключение ТЖК		A
Увеличение доли растворимых ПВ до 5-10 г/сут.	3-5%	A
Увеличение доли фитостеролов/фитостанолов (2 г/сут.)	6-15%	A
Уменьшение содержания ХС в пище	3-5%	B
Итого: 21-35%		

Примечание: НЖК — насыщенные жирные кислоты, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПВ — пищевые волокна, ТЖК — транс-изомеры жирных кислот, ХС — холестерин.

ностью контроля снижает уровень ХС ЛНП на 7-14% [161]. По данным Кокрановского обзора 12 РКИ, лучшие результаты в коррекции высокого уровня ОХС были получены при совместном ведении пациента лечащим врачом и диетологом в сравнении с контрольной группой без диетолога; ХС ЛНП был измерен только в одном исследовании, включенном в этот обзор. Кроме того, авторы другого систематического обзора и метаанализа сообщили, что в группе коррекции питания врачом-диетологом, по сравнению с контрольной группой без диетолога, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС ЛНП [162].

Все вышеописанные рекомендации по изменению питания и влиянию на уровень ХС ЛНП суммированы в таблице 6.

3.3.3. Основные принципы построения рациона при гипертриглицеридемии

Гипертриглицеридемия (ГТГ) является вторичной целью в снижении риска ССЗ после снижения повышенного уровня ХС ЛНП и ХС нЛВП. По современным рекомендациям уровень ТГ <1,7 ммоль/л ассоциирован с меньшим риском развития ССЗ. Диетологические вмешательства могут снизить уровень ТГ на 20-50% от исходного [152].

К основным мероприятиям по изменению питания относятся:

Ограничение употребления алкоголя вплоть до полного исключения. Умеренное потребление алкоголя (1 дринк/сут. для мужчин и женщин) допускается при ТГ от 1,7 до 5,65 ммоль/л и полное исключение алкоголя рекомендуется при уровне ТГ >5,65 ммоль/л.

Известно, что на 1 г этанола приходится прирост ТГ в 0,002 ммоль/л. Употребление двух дринок в день может привести к увеличению ТГ на 0,07 ммоль/л [163].

Один дринк — это ~10 г чистого этилового спирта. В пересчете на напитки 1 дринк соответствует 100 мл сухого вина (10-13% об) или 30 мл

водки (40% об) или 200-250 мл светлого пива (4,5-5% об) [164].

Не рекомендуется начинать употребление алкоголя непьющим лицам, какова бы ни была причина такого решения. У лиц с Ож и с тяжелыми формами ГТГ, полный отказ от алкоголя снижает риск панкреатита.

Снижение потребления рафинированных зерновых (<50% общего количества углеводов) и добавленного сахара [141]. Уменьшение доли рафинированных углеводов и добавленного сахара в рационе может снижать уровень ТГ на 10-25% от исходного [165]. К рафинированным зерновым относятся белый хлеб, макароны, шлифованный рис, чипсы, крекеры, мюсли, хлопья. Эти продукты следует заменить на цельнозерновые аналоги (хлеб, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, коричневый рис, овес). Уменьшению добавленного сахара в пище способствует отказ/умеренное потребление подслащенных напитков (газированные напитки, морсы, чайные продукты, спортивные напитки, энергетические напитки); сахара, добавленного в чай и кофе, сладких хлебобулочных изделий (торты, печенье, пироги), десертов (пудинг и мороженое) и конфет [166].

Увеличение потребления ПНЖК ω-3 до 1-4 г/сут. приводит к снижению ТГ на 3-45% в зависимости от их исходного уровня [167]. Основные источники ПНЖК ω-3 — лосось, скумбрия, форель дикая, кета, кижуч, нерка. Рыбий жир является богатым источником ПНЖК ω-3 и доступен в качестве безрецептурного источника ЖК. Результаты РКИ показали, что при высоком риске ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ от 1,7 ммоль до 5,6 ммоль/л, применение этил-эйкозапентаеновой кислоты в дозе 2 г 2 раза/сут. в течение 4,9 лет при параллельном приеме статинов снизило уровень ТГ на 14% от исходного. Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия) была снижена на 25% [168].

Таблица 7

Рекомендации по коррекции рациона при ГТГ

Изменения в питании	Ожидаемое снижение ТГ от исходного уровня	Класс доказательности
Элиминация алкоголя (при ТГ >5,65 ммоль/л) Умеренное потребление алкоголя (1 дринк/сут. для мужчин и женщин) при ТГ от 1,7 до 5,65 ммоль/л	12%	A
Уменьшение доли рафинированных углеводов (<50% ккал) и добавленного сахара	10-25%	A
Увеличение доли ПНЖК ω -3 (до 2 г/сут.)	3-45%	A
Итого: >25%		

Примечание: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ТГ — триглицериды.

Редукция суточной ЭЦ рациона при показаниях (наличие ИзбМТ или Ож). Редукция МТ на 5-10% от исходной при наличии ИзбМТ или Ож способствует снижению ТГ [169]. Установлено, что при снижении МТ на 8% ожидается снижение уровня ТГ на 20% [170]. Рекомендации по коррекции рациона питания при ИзбМТ и Ож указаны в соответствующем разделе.

Лицам с чрезмерно высоким уровнем ТГ (>11 ммоль/л) требуется индивидуальный подбор рациона, высокие дозы ПНЖК ω -3, контроль приверженности и последующее наблюдение. По данным систематического обзора и метаанализа (10 РКИ) установлено, что в группе междисциплинарного ведения “лечащий врач + диетолог” по сравнению с контрольной группой без диетолога наблюдалось более активное снижение уровня ТГ [161].

Все вышеописанные рекомендации по изменению питания и влиянию на уровень ТГ суммированы в таблице 7.

3.3.4. Рацион при смешанной ДЛП

Диетологические рекомендации для пациентов со смешанными типами ДЛП (например, Пб тип с высокими показателями ХС ЛНП, ХС нелВП и ТГ) включают в себя все вышеизложенные советы по снижению уровней ХС ЛНП, ХС нелВП и ТГ.

Низкие уровни ХС ЛВП обычно связаны с повышенным уровнем липопротеинов, богатых ТГ. Специфических рекомендаций по питанию для повышения ХС ЛВП нет. Однако изменение образа жизни, в частности увеличение ФА, является очень важным условием нормализации ДЛП у лиц с низким уровнем ХС ЛВП [171].

3.3.5. Модели питания для коррекции ДЛП и профилактики ССЗ

Все описанные выше рекомендации по употреблению тех или иных продуктов питания, влияющие на кардиометаболические ФР и обмен липидов, рассмотрены отдельно вне общей системы питания. На сегодняшний день существует ряд эффективных моделей питания, в которых суммарно реализуются гиполипидемические эффекты от-

дельных нутриентов. Среди них: СрД, СкД, DASH, Портфолио, вегетарианство и низкоуглеводный рацион [172].

Результаты краткосрочных исследований по применению СрД свидетельствуют об улучшении показателей липидного профиля, гликемического контроля, снижении уровня хронического воспаления и окислительного стресса [173]. По данным крупных метаанализов (6 РКИ, n=2650, возраст 35-68 лет) было показано, что приверженность к СрД статистически значимо приводит к снижению уровня ТГ (-0,31 ммоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ): от -0,44 до -0,18 ммоль/л) и торможению окислительной модификации ХС ЛНП, увеличению уровня ХС ЛВП (0,06 ммоль/л; 95% ДИ: от 0,02 до 0,1 ммоль/л) в сравнении с питанием с пониженным содержанием жиров [174]. Этими эффектами объясняется общее снижение риска ССЗ при использовании СрД.

DASH-рацион был сформирован для профилактики АГ. Важно, что эффективность этого рациона в отношении ДЛП сохраняется даже при увеличении жировой суточной квоты. Исследование, проведенное в 2016г, свидетельствует о статистически значимом влиянии DASH-диеты на обмен жиров [175]. Было установлено снижение уровней ТГ (-0,2 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,31 до -0,1 ммоль/л; p<0,001) и ХС ЛНП (-0,1 ммоль/л; 95% ДИ: от -0,2 до -0,01 ммоль/л; p=0,03).

Портфолио-диета изучается сравнительно недавно, в течение последних 10 лет. Основу этого диетологического подхода составляет растительная пища из 4 главных источников: орехи, соевый белок, растворимые ПВ и фитостеролы. Эффекты этого рациона проявляются, главным образом, в снижении содержания в крови ХС ЛНП. Было показано, что приверженность к Портфолио-диете приводит к снижению уровня ХС ЛНП на 28,6% от исходного, что сопоставимо с использованием рациона с пониженным содержанием жиров в комбинации с ловастатином в дозе 20 мг/сут. [176].

Вегетарианство, благодаря низкому содержанию в рационе НЖК животного происхождения и ХС, имеет положительный эффект на липидный

Таблица 8

**Эффективность различных моделей питания
в нормализации уровней липидов крови и снижении сердечно-сосудистого риска**

Тип питания	Ожидаемый эффект	Год
СрД	– 0,08 ммоль/л ОХС – 0,31 ммоль/л ТГ + 0,06 ммоль/л ХС ЛВП Снижение риска ССЗ и ишемического инсульта на 31 и 34%, соответственно	2011, 2016, 2018
DASH	– 0,2 ммоль/л ОХС – 0,1 ммоль/л ХС ЛНП Снижение риска ССЗ на 22% и общей смертности на 22%	2015, 2018
Портфолио-рацион	– 12% ОХС – 17% ХС ЛНП – 16% ТГ – 14% ХС неЛВП	2018
Вегетарианство	– 0,36 ммоль/л ОХС – 0,34 ммоль/л ХС ЛНП – 0,3 ммоль/л ХС неЛВП Снижение сердечно-сосудистой смертности на 25%	2015, 2017
СкД	– 0,38 ммоль/л ОХС – 0,3 ммоль/л ХС ЛНП	2018
Низкоуглеводный тип питания	– 0,03 ммоль/л ОХС – 0,1 ммоль/л ХС ЛНП – 0,13 ммоль/л ТГ + 0,09 ммоль/л ХС ЛВП Снижение риска ССЗ на 22% и общей смертности на 22%	2012, 2019

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СкД — Скандинавская диета, СрД — Средиземноморская диета, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

обмен. По данным систематического обзора (27 РКИ) выделяют 4 варианта вегетарианства: веганство (полная элиминация продуктов животного происхождения), оволактовегетарианство (в рацион включены яйца и молочная продукция), первично растительное (включены яйца, молочные продукты, позволительно небольшое количество мяса) и смешанный вариант (чередование строгого веганства с включением тех или иных продуктов в рацион). Последний смешанный вариант был ассоциирован со значительным снижением уровня ХС ЛНП (до 35%) [177].

Эффекты СкД во многом сходны со СрД. Приверженность СкД в течение 6 нед. приводит к снижению уровня ОХС на 16% ($p < 0,001$), ХС ЛНП на 21% ($p < 0,001$) и улучшению чувствительности к инсулину [178].

Низкоуглеводная модель питания реализуется при доле общих углеводов $< 26\%$ от ЭЦ рациона или при потреблении углеводов в количестве < 130 г/сут. Главные эффекты такого рациона обусловлены снижением МТ. При неадекватном увеличении белка и жиров, в т.ч. НЖК, взамен исключенным углеводам данная модель питания может негативно сказываться на липидном профиле [179].

Ожидаемые эффекты различных моделей питания на липиды крови и риск ССЗ согласно данным РКИ суммированы в таблице 8.

3.3.6. Возможности применения нутрицевтиков

В настоящее время разработаны инновационные стратегии питания для коррекции ДЛП, основанные на употреблении в пищу нутрицевтиков. Это сравнительно новое слово в терапевтической практике совместило в себе два: нутрицию и фармацевтика. К нутрицевтикам (в РФ зарегистрированы как биологически активные добавки) предъявляются особые требования:

- это натуральная или модифицированная пища/пищевые компоненты (с одним или несколькими ингредиентами), которая независимо от нутритивной ценности имеет благоприятный эффект на физиологические процессы;
- обязательно с известным механизмом действия;
- с измеримым эффектом, который способствует сохранению здоровья и профилактике заболеваний.

Накоплен опыт использования различных нутрицевтиков. Большой интерес представляют только 3 группы нутрицевтиков: фитостеролы, ПВ и красный дрожжевой рис. Выше при рассмотрении вопросов лечебного питания для коррекции уровней ХС ЛНП и ТГ уже упоминалось о первых двух группах веществ. И фитостеролы, и ПВ в значительном количестве содержатся в растительной пище, однако обогащение этими веществами традиционной пищи

Таблица 9

Анализ возможности применения нутрицевтиков с липидснижающей активностью

Нутрицевтик	Эффективная дозировка	Ожидаемое снижение ХС ЛНП от исходного уровня	Побочные эффекты	Класс
ПВ	≥3-10 г/сут.	4-14%		А
Фитостеролы	3 г/сут.	8-10%	Снижение абсорбции жирорастворимых витаминов	А
Красный дрожжевой рис	10 мг/сут. монаколина К	16-25%	Статиноподобные	А
Соевый белок	25 г/сут.	4-13%	Аллергия	-----
Берберин	-----	20%	Диспепсия	-----

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПВ — пищевые волокна, ХС — холестерин.

делает эту еду функциональной, т.е. с заданной концентрацией “полезных” веществ и измеримыми эффектами на обмен липидов.

Красный дрожжевой рис — это компонент традиционной китайской медицины, используемый столетиями в качестве красителя и улучшителя вкуса. Гиполипидемический эффект этого нутрицевтика связан с главным действующим веществом — монаколином К, который обладает статиноподобным действием ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. В крупном исследовании, выполненном в Китае на больных ИБС, экстракт красного дрожжевого риса снизил частоту сердечно-сосудистых событий на 45% [180]. Гипохолестеринемический эффект (снижение уровня ХС ЛНП на 15-25%) наблюдается при ежедневном приеме 2,5-10 мг монаколина К [181].

Проблема в том, что разные коммерческие препараты красного дрожжевого риса имеют разную концентрацию биоактивного ингредиента, следовательно, обладают разным потенциалом в снижении содержания в крови ОХС и ХС ЛНП. Кроме того, отдаленные эффекты и безопасность красного дрожжевого риса еще плохо изучены [141, 142].

Что касается соевых продуктов и берберина, в отношении их влияния на липидный обмен были получены противоречивые результаты. Теоретически эти продукты — источники антиоксидантов — должны благотворно влиять на липидный профиль и маркеры воспаления. Однако недостаток крупных РКИ, а также отличия в биодоступности разных препаратов одного и того же компонента — причина дебатов и отсутствия однозначного мнения. Пока эти препараты ограничены в использовании. В таблице 9 суммированы данные по известным нутрицевтикам и их влиянию на липиды крови.

Пока эта сфера диетологических вмешательств развивается, формируется законодательная база и режимы стандартизации нутрицевтиков, необходимо понимать: зачем, когда и какие нутрицевтики можно рекомендовать. Добавление нутрицевтиков к традиционным мерам по изменению образа жизни способствует более эффективному снижению

уровня ХС ЛНП, т.е. реализует более быстрое достижение целевых значений и считается безопасной стратегией профилактики ССЗ. Использование целесообразно при наличии ДЛП, когда ожидаемый эффект на липидный профиль по данным РКИ позволяет прогнозировать достижение рекомендуемых целей. Следует использовать препараты с известной эффективностью и безопасностью, прошедшие процедуры стандартизации и контроля качества.

3.4. Гипергликемия

Нарушения углеводного обмена все больше привлекают внимание экспертов всего мира:

- по оценкам Международной федерации по сахарному диабету ~463 млн взрослых людей во всем мире страдают СД, у 374 млн выявляется предиабет;
- исследователи полагают, что количество больных СД к 2045г вырастет до 700 млн [182];
- ~10% пациентов с предиабетом со временем заболевают СД 2 типа, кроме того, у них повышен риск раннего развития сосудистых осложнений, которые обычно проявляются у пациентов на поздних стадиях течения СД [182];
- по данным ВОЗ в 2016г СД явился седьмой по распространенности причиной смертельного исхода и стал причиной смерти у ~1,6 млн человек, а высокий уровень глюкозы крови привел к смерти 2,2 млн человек в 2012г [183];
- почти половина всех смертей, связанных с высоким уровнем глюкозы крови, происходит в возрасте до 70 лет [184];
- целевое снижение МТ при наличии ГГ позволяет предотвратить усугубление состояния здоровья и развитие СД 2 типа в 7-10% случаев.

В таблице 10 представлены основные предикторы перехода от нормальной регуляции углеводного обмена к предиабету.

Очень важным и более надежным прогностическим показателем является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Повышение уровня

Таблица 10

Предикторы перехода от нормальной регуляции углеводного обмена к предиабету [185]

Демографические показатели	Пожилый возраст Мужской пол
Показатели Ож	Высокий ИМТ Превышающий норму показатель ОТ Большие объемы абдоминального жира
Показатели углеводного метаболизма	Доходящий до верхней границы уровень глюкозы крови натощак и через 2 ч Низкая чувствительность к инсулину Ослабленная секреция инсулина Низкий уровень распределения глюкозы
Уровень липидов плазмы крови	Высокий уровень ТГ Высокий уровень ХС ЛНП/низкий уровень ХС ЛВП
Уровень аминокислот в плазме крови	Высокий уровень глутамина и глутаминовой кислоты Сниженный уровень гистидина
Другие показатели	Повышенное АД Низкий уровень адипонектина Высокий гематокрит Высокий уровень аланинтрансферазы

Примечание: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ож — ожирение, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Таблица 11

Критерии диагностики СД и предиабета согласно ВОЗ 2006/2011гг и ADA 2019г [187]

Измеряемый параметр	ВОЗ 2006 [188]/2011 [189]	ADA [190]
Сахарный диабет		
	Может быть использован	Рекомендован
HbA _{1c}	Если оценивается, то уровень $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) Рекомендован	$\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль)
Уровень глюкозы плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)	$\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)
Уровень глюкозы при случайном измерении	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе		
Уровень глюкозы плазмы натощак	$< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/дл)	$< 7,0$ ммоль/л (< 126 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 7,8$ до $< 11,1$ ммоль/л (≥ 140 -200 мг/дл)	$\geq 7,8$ до $< 11,1$ ммоль/л (≥ 140 -199 мг/дл)
Нарушение гликемии натощак		
Уровень глюкозы плазмы натощак	6,1-6,9 ммоль/л (110-126 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (110-125 мг/дл)
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой	$< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл)	$< 7,8$ ммоль/л (< 140 мг/дл)

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ADA — American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

HbA_{1c} на 1% сопровождается ростом риска смерти, связанной с СД, на 21%, микрососудистых осложнений — на 37%, а поражения периферических артерий — на 43%. По данным Государственного регистра больных СД установлено, что практически 75% пациентов имеют уровень HbA_{1c} $> 7,0\%$. Более того, среди тех, кто постоянно наблюдается у врача, только у 43% уровень HbA_{1c} $< 8,0\%$, что свидетельствует о том, что $>$ половины пациентов находятся в зоне высокого риска [186]. Классификация уровней глюкозы в крови при СД, нарушенной толе-

рантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак представлена в таблице 11.

Контроль уровня глюкозы в сыворотке крови является стратегической целью, т.к. имеются объективные данные, позволяющие предположить, что повышенный уровень глюкозы в крови способствует развитию СД 2 типа [191]. Кроме того, показано, что высокий уровень глюкозы в крови, в т.ч. указывающий на предиабет, связан с повышенным риском развития ССЗ. Корреляция уровня глюкозы в крови и частоты возникновения ССЗ наблюдается

и при оценке косвенных показателей метаболизма глюкозы, например, результатов постпрандиальной пробы (оценка уровня глюкозы после еды или глюкозный нагрузочный тест), уровня HbA_{1c} и т.д. [192].

3.4.1. Пищевые факторы, влияющие на развитие ГГ

3.4.1.1. Обработанные и рафинированные продукты

Обработанные и рафинированные продукты содержат крайне мало клетчатки, поэтому быстрее всасываются в ЖКТ и вызывают резкие перепады уровня глюкозы в крови.

3.4.1.2. Продукты глубокой переработки

В состав этих продуктов входит большое количество ароматизаторов, подсластителей, красителей, эмульгаторов. Их производство представляет собой многостадийный промышленный процесс, в результате которого в них остается мало питательных веществ. Кроме того, большинство из них содержат добавленный сахар и ТЖК, которые производитель добавляет для придания “вкусовой привлекательности” и увеличения срока хранения продукта. По данным исследований рацион с содержанием >80% продуктов глубокой переработки приводит к повышению ЭЦ рациона на ~500 ккал по сравнению с рационом, не содержащим таких продуктов, и прибавке МТ за 2 нед. на 0,9 кг [193].

3.4.1.3. Продукты с высоким содержанием сахара и подсластителей

Продукты с высоким содержанием сахара и/или подсластителей могут спровоцировать быстрое повышение уровня глюкозы в крови, поэтому лицам с ГГ следует избегать употребления таких продуктов.

3.4.1.4. Продукты быстрого приготовления

Фаст-фуд, “уличная еда” — это высококалорийная пища, содержащая малое количество питательных веществ, ПВ и большое количество НЖК, добавленного сахара и поваренной соли. Кроме того, в составе фаст-фуда могут содержаться рафинированные продукты, ТЖК, глутамат натрия.

3.4.1.5. Употребление продуктов с высоким GI (таблица 12)

Основными компонентами данной группы продуктов являются глюкоза и крахмал. Употребление продуктов с высоким GI (>70) приводит к быстрому (в течение 2 ч) поступлению в кровь большого количества углеводов и создания пиковой концентрации глюкозы.

3.4.1.6. Низкий уровень ФА

Не только питание, но и низкий уровень ФА играет важную роль в развитии ГГ. Из-за низкого уровня ФА ухудшается использование инсулина

Таблица 12

ГИ и гликемическая нагрузка (ГН)
продуктов питания [194]

Продукты	ГИ	Содержание углеводов	ГН
Высокий ГИ			
Тост из белого хлеба	100	65,0	65
Выпечка из пшеничной муки	95	63,0	60
Картофель печеный	95	11,5	11
Джем	91	68,0	62
Мед	90	80,3	72
Пюре картофельное	90	14,3	13
Хлопья кукурузные	85	78,6	67
Попкорн	85	72,0	61
Хлеб пшеничный	85	48,6	41
Морковь тушеная	85	29,0	25
Крекеры	80	66,1	53
Чипсы картофельные	80	48,6	39
Пончики	76	38,8	30
Арбуз	75	8,8	7
Кабачок	75	4,9	4
Тыква	75	4,4	3
Пшено	71	66,5	47
Сахар	70	99,8	70
Рис	70	79,3	56
Шоколад молочный	70	52,6	37
Кола	70	42,0	29
Пельмени	70	22,0	15
Средний ГИ			
Круасан	67	40,7	27
Ананас	66	11,5	8
Кускус приготовленный	65	73,0	48
Хлеб ржаной	65	40,7	27
Картофель в мундире	65	30,4	20
Банан	65	21,0	14
Сок апельсиновый	65	12,8	8
Дыня	65	9,1	6
Печенье песочное	64	76,8	49
Изюм	64	66,0	42
Свекла	64	8,8	6
Кукуруза консервированная	59	11,2	7
Печенье овсяное	59	71,0	39
Манго	55	11,5	6
Мороженое пломбир	52	20,8	11
Макароны спагетти	50	59,3	30
Греча отварная	50	30,6	15
Киви	50	4,0	2
Каша овсяная на молоке	49	14,2	7
Сок виноградный	48	13,8	7
Сок грейпфрутовый	48	8,0	4
Горошек консервированный	48	6,5	3
Сок ананасовый	46	15,7	7
Фасоль отварная	42	21,5	9
Виноград	40	15,0	6

Таблица 12. Продолжение

Продукты	ГИ	Содержание углеводов	ГН
Сок яблочный	40	9,1	4
Низкий ГИ			
Курага	35	55,0	19
Инжир	35	11,2	4
Апельсин	35	8,1	3
Морковь сырая	35	7,2	3
Йогурт греческий	35	3,5	1
Груша	34	9,5	3
Клубника	32	6,3	2
Персик	30	9,5	3
Яблоко	30	8,0	2
Молоко 2,5%	30	4,7	1
Молоко соевое	30	1,7	1
Шоколад тёмный (70% какао бобов)	22	52,6	12
Крупа перловая	22	23,0	5
Вишня	22	11,3	3
Слива	22	9,6	2
Грейпфрут	22	6,5	1
Фруктоза	20	99,9	20
Арахис	20	9,9	2
Абрикос	20	9,0	2
Орехи грецкие	15	18,3	3
Баклажан	10	5,1	1
Перец болгарский	10	5,3	1
Помидор	10	3,8	0
Брокколи	10	1,1	0
Грибы	10	1,1	0
Салат-латук	10	0,8	0

Примечание: ГИ — гликемический индекс, ГН — гликемическая нагрузка.

организмом; увеличивается МТ; уменьшается мышечная сила и т.д. При низком уровне ФА мышцы используют значительно меньше глюкозы, чем при нормальном уровне нагрузки, что приводит к ГГ.

3.4.1.7. Курение

Инсулин способствует проникновению глюкозы из крови в клетку, а никотин, повреждая клеточную мембрану, снижает чувствительность клеток к инсулину, что ведет к повышению уровня глюкозы крови. У курящих людей повышен риск АО, что способствует развитию СД 2 типа, даже при отсутствии ИзбМТ.

3.4.1.8. Неправильный режим питания

Неправильный пищевой режим способствует увеличению МТ и часто сопровождается резкими перепадами уровня глюкозы крови, что повышает риск развития ГГ. Наиболее распространены: быстрый прием пищи, привычка всегда съедать все блюдо,

“ничего не оставлять на тарелке”; кушать по привычке при отсутствии голода, принимать пищу стоя, всегда съедать десерт; пропускать приемы пищи.

3.4.1.9. Цели диетологической коррекции

- снизить уровни HbA_{1c} и ХС ЛНП в сыворотке крови, а также значения АД (целевые значения варьируют в зависимости от возраста, общего состояния здоровья пациента и наличия коморбидных заболеваний) [195];

- достичь оптимальной МТ и поддерживать ее на рекомендуемом уровне [196];

При наличии ГГ пациентам рекомендовано следовать рациону ЗП с более внимательным отношением к потреблению продуктов с высоким ГИ и дополнительным контролем за размером порции.

3.4.2. Основные принципы построения рациона [40]

- снижение ГН рациона за счет ограничения содержания простых углеводов, поваренной соли, максимально возможного ограничения добавленных сахаров и алкогольной продукции;

- снижение до рекомендуемого значения доли насыщенного жира и увеличение ненасыщенных ЖК;

- увеличение содержания ПВ за счет потребления некрахмалистых овощей и цельнозерновых продуктов;

- адекватное содержание пищевого белка в равной степени из продуктов животных и растительных;

- соответствия ЭЦ рациона энергозатратам.

3.5. Гиперурикемия

В последние два десятилетия рост распространенности ГУ и подагры актуализировал внимание медицинских специалистов к данной проблеме:

- ГУ у взрослых определяется как концентрация уратов в крови ≥ 400 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин [197];

- среди жителей РФ распространенность ГУ у мужчин выше (20,5%), чем у женщин (13,4%), больше распространена среди городских жителей. У лиц с Ож вероятность ГУ выше как у женщин, так и у мужчин. Значительное потребление алкоголя ассоциируется с увеличением вероятности ГУ независимо от пола [198];

- пятилетний кумулятивный риск развития подагры составляет 30,5% при уровне мочевой кислоты (МК) в сыворотке 590 мкмоль/л и только 0,6% при уровне < 420 мкмоль/л [40].

МК является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в результате ферментативного окисления ксантина под воздействием ксантиноксидазы [197, 199]. Часть пуринов поступает в организм с пищей, а 70% — это результат эндогенной продукции в печени, в кишечнике и других тканях, таких как мышцы, почки и эндотелий сосудов. В организме человека свыше 98% МК превращает-

ся в мононатриевый урат, соль МК; по ее концентрации и определяется уровень МК. Почки выводят ~2/3 образующейся МК, остальное выводится через ЖКТ. По мере увеличения концентрации уратов в крови увеличивается образование кристаллов МК, что приводит к их отложению в суставах, сухожилиях и других тканях, а также в почках, с образованием камней [199].

ГУ развивается в результате повышенной выработки МК, снижения ее выведения почками или в результате комбинации этих нарушений [199, 200]. Уровень МК зависит от расы/этнической принадлежности, пола, возраста, что относится к немодифицируемым ФР [201-203].

ГУ может привести к подагре, и может выступать в роли независимого ФР ССЗ, АГ, ДЛП, СД, Ож, МС и заболеваний почек. Следует отметить, что увеличение уровня МК в крови является ключевым ФР развития подагры.

Причинами повышения биосинтеза пуринов и/или МК могут стать генетические ферментативные дефекты: дефицит глюкозо-6-фосфатазы, повышение активности фосфорибозилпирофосфат синтетазы, дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы [40, 199, 204].

К гиперпродукции пуринов и/или уратов приводят такие заболевания как миело- и лимфопролиферативные синдромы, полицитемия, злокачественные опухоли, псориаз, Ож, тканевая гипоксия, а также некоторые лекарственные препараты: цитостатики, варфарин, витамин В₁₂, никотиновая кислота; пищевые продукты и токсины.

Причинами ГУ может стать снижение почечной экскреции уратов, встречающееся при хронической почечной недостаточности любой этиологии, наследственной уратной нефропатии, поликистозе почек, свинцовой интоксикации, АГ, МС и Ож, кетоацидозе и лактацидозе, гипотиреозе, саркоидозе, синдроме Дауна.

Часто используемые препараты (петлевые и тиазидные диуретики; противотуберкулезные препараты: пипразинамид и этамбутол; аспирин в низких дозах (≤ 325 мг/сут.); иммунодепрессанты: циклоsporин, такролимус; леводопа; никотиновая кислота), снижающие почечную экскрецию уратов, могут привести к повышению МК [40, 199, 200, 204].

ГУ является изменяемым состоянием. И снижение уровня МК в сыворотке крови может быть важным фактором профилактики ХНИЗ, при этом изменение образа жизни предпочтительнее фармакологического вмешательства [205]. Российская ассоциация ревматологов рекомендует лицам с ГУ и подагрой соблюдать ЗОЖ (уменьшение МТ при Ож, питание с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) [40]. Отмечается польза умеренных физических нагрузок.

Частота ГУ, возрастающая при Ож, может быть связана с инсулинорезистентностью, которая опосредованно влияет на реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек. Однако резкое снижение МТ, применение ограничительных диет с низкой калорийностью не рекомендуется. Выраженная гипокалорийная диета, голодание приводят к повышенному образованию кетонных тел и вместе с ним к ГУ. Высокобелковые диеты увеличивают экскрецию МК почками. Диеты с высоким содержанием животного жира способны индуцировать кетоз, на фоне которого нарушается ренальная секреция, и, как следствие, могут привести к ГУ [40, 206].

Связь питания с ГУ не вызывает сомнений. Пурины (аденин, гуанин, гипоксантин и ксантин) — это натуральные вещества, которые содержатся во всех клетках организма и практически во всех продуктах питания. Для пациентов с подагрой и ГУ большое значение имеют общее количество и типы потребляемых пуринов, особенно гипоксантина [207]. По уровню содержания пуринов продукты можно разделить на несколько групп: с высоким уровнем — это >150 мг на 100 г продукта; с умеренным — 50-150 мг; низким <50 мг. Отдельно можно выделить продукты с очень высоким содержанием пуринов >200 мг. Употребление продуктов из первой группы, особенно с высоким содержанием гипоксантина, считается высоким риском ГУ. Это мясо молодых животных и птиц, субпродукты, рыба и некоторые виды креветок.

Исследования последних лет демонстрируют, что риск ГУ и подагры положительно коррелирует с потреблением красного мяса, морепродуктов, алкоголя и фруктозы и отрицательно коррелирует с потреблением молочных продуктов, соевых продуктов, фруктов и ягод (особенно вишни). При этом потребление овощей с высоким содержанием пуринов не показало связи с ГУ, оно демонстрирует отрицательную связь с риском подагры.

Фруктоза — единственный углевод, в результате метаболизма которого образуется МК как побочный продукт. Это становится значимым фактом, особенно с учетом того, что в настоящее время фруктоза является основным подсластителем, используемым в пищевых продуктах, а также основным компонентом сахарозы (столового сахара). Кроме того, при введении фруктозы уменьшается количество аденозинтрифосфата в печени, истощение которой рассматривается как один из механизмов повышения продукции МК [40]. Связь между потреблением фруктозы из сахаросодержащих газированных напитков, с одной стороны, и повышенным риском ГУ и развития подагры, с другой, была подтверждена в большом проспективном когортном исследовании [208], однако систематический обзор и метаанализ трех проспективных когортных исследований не показали связи с по-

Таблица 13

Содержание пуринов в пищевых продуктах, мг на 100 г

Группа А	Группа В	Группа С
Высокий уровень (150-1000)	Умеренный уровень (50-150)	Низкий уровень (0-50)
Сардины	Мясо	Овощи
Печень	Рыба	Фрукты, ягоды
Почки	Мидии	Молоко, молочные продукты
Семенники	Крабы	Сыр
Мясные, рыбные бульоны	Мозги	Яйца
Мясные экстракты	Шпик соленый	Крупы
Рыбные консервы	Грибы	Хлеб
Цыплята	Шпинат	Орехи
Телятина	Щавель	Икра рыб (кроме минтая)
Анчоусы	Петрушка	Мед
Язык	Цветная капуста	Соевое молоко
Копчености	Брокколи	Тофу
Пивные дрожжи	Баклажаны	
Нори (сухие)	Зеленый перец	
Шиитаке (сухие)	Бобовые	
Тофу сублимированный	Соя ферментированная	

реблением фруктов, что, вероятно, обусловлено присутствием других питательных веществ (витамины С, клетчатка и др.) [209].

Гиперурикемическое действие алкоголя связано с его превращением в МК и уменьшением ее экскреции почечными канальцами. Алкоголь также приводит к снижению образования аденозинтрифосфата в печени. Пиво — единственный алкогольный напиток, который кроме этанола содержит пурины. Риск развития подагры сильно различается и зависит от типа и количества потребляемого алкогольного напитка. Употребление пива значительно увеличивает риск подагры по сравнению с употреблением других алкогольных напитков [210].

Индивидуальный риск ГУ, вероятно, представляет собой сложное взаимодействие между немодифицируемыми ФР, такими как возраст, пол, раса и генетика, и изменяемыми факторами, такими как диета, МТ и образ жизни [211]. Влияние пищевых пуринов на концентрацию МК в плазме дополнительно модифицируется частотой потребления, биодоступностью и типами пуринов, а также присутствием других растительных компонентов пищи, методами приготовления блюд и факторами образа жизни.

Результаты последних исследований подчеркивают важность контроля не только количества потребления пуринов, но и вида самих пуринов, содержащихся в пищевых продуктах и оказывающих различное влияние на развитие ГУ. Так, именно на гипоксантин, оказывающий гораздо больший урикогенный эффект, чем другие пурины, приходится >50% от общих пуринов в большинстве мясных продуктов и рыбы, тогда как во всех злаках, бобах, соевых продуктах, морских водорослях, молочных продуктах, грибах и овощах >60% от общих пуринов приходится на пурины, не оказывающие значи-

тельного гиперурикемического действия. Кроме того, фрукты, овощи и пищевые травы содержат еще различные фитохимические вещества и микронутриенты, которые, как было показано, подавляют синтез МК [207, 209]. Содержание пуринов в пищевых продуктах зависит и от способов кулинарной обработки. Так, тушение, отваривание, приготовление на пару могут снизить их содержание.

3.5.1. Основные принципы построения рациона при ГУ

Основная задача при создании рационов для лиц с ГУ заключается в ограничении введения экзогенного пула пуринов, снижении уровня МК в сыворотке крови и сдвиге мочи в щелочную сторону.

В таблице 13 приведены данные по содержанию пуринов в пищевых продуктах [40, 197, 206, 207].

Средний ежедневный прием пищи взрослого человека включает ~600-1000 мг пуринов [211]. В Японии для предотвращения подагры и ГУ рекомендуется ежедневное потребление пуринов с пищей <400 мг. При диетотерапии подагры, по данным Института питания, содержание пищевых пуринов не должно превышать 200 мг. Употребление продуктов, содержащих >200 мг пуринов/100 г продукта особенно с высоким содержанием гипоксантина, считается высоким риском ГУ. По этой причине продукты из первой группы рекомендуются исключить.

• Ограничиваются продукты животного происхождения, особенно мясо молодых животных, цыплята, рыба, креветки, субпродукты (печень, почки, семенники, язык). Предпочтение следует отдавать молочным продуктам, яйцам, которые практически не содержат пуринов (<13 мг). Соотношение между животными и растительными белками соответствует 1:1,5. Около 90% сырой рыбы содержат >100 мг пу-

ринов на 100 г. Однако в некоторых видах рыб обнаружено высокое содержание пуринового основания гуанина, который, как показали исследования, не влияет на уровень МК. Это сардина, сайра, радужная форель, макрель, поэтому, из-за высокой пищевой ценности и полезных ПНЖК ω -3 эту рыбу можно периодически включать в рацион. Количество пуринов во многих моллюсках, консервированной и сушеной рыбе превышает 150 мг/100 г продукта. Много пуринов в мясе криля, камчатском крабе, некоторых видах креветок (восточная). Напротив, кальмары, некоторые виды икры рыбы, содержат лишь небольшое количество пуринов. Большое количество пуринов содержится во всех рыбных консервах, лидером являются анчоусы. До 60% пищевых пуринов мясных и рыбных продуктов переходит в бульон, по этой причине не рекомендуются к употреблению мясные, куриные и рыбные бульоны.

- Ограничиваются в рационе животные жиры, богатые НЖК, обладающие доказанным гиперурикемическим действием. Следует избегать потребления свиного и кулинарного жира, не использовать сливочное масло для приготовления пищи.

- Количество сахаров не должно превышать норму физиологической потребности (не >10% от ЭЦ рациона). Следует ограничить все сладкие напитки и сладости.

- Обогащение рациона овощами, фруктами и ягодами, особенно добавление цитрусовых, способствует ощелачиванию мочи, что препятствует выпадению солей МК в осадок. При этом не стоит отказываться полностью от овощей, содержащих >50 мг пурина (цветная капуста, брокколи, баклажаны, зеленый перец), т.к. основная часть пуринов представлена аденином и гуанином, не оказывающими значимого гиперурикемического эффекта. Морские водоросли, петрушка используются только в небольших количествах (не >2 г). Овощи с более высоким уровнем магния и более низким содержанием кальция снижают количество МК в крови и уменьшают вероятность развития подагры (кукуруза, картофель и авокадо). Фрукты с высоким содержанием витамина С снижают уровень МК в крови. Вишня, особенно сок черной вишни, богатый флавоноидами, используются в больших количествах для облегчения симптомов подагры и снижения уровня МК [40].

- Жидкость усиливает почечную экскрецию МК, рекомендуемое количество свободной жидкости (при отсутствии противопоказаний) — до 2 л/сут. за счет употребления щелочных минеральных вод, морсов, соков.

- В рационе ограничивается количество поваренной соли.

- При сочетании ГУ/подагры с Ож показано назначение 1-2 раза/нед. разгрузочных дней, целесообразно использовать контрастные рационы с низким содержанием пуринов: фруктовые (1,5 кг яблок),

овощные (1,5 кг в любом наборе за исключением продуктов с высоким содержанием пуринов), творожно-кефирные (400 г нежирного творога и 500 г кефира).

3.6. Снижение минеральной плотности костной ткани (остеопороз и остеопенические синдромы)

Проблема снижения МПК подтверждается данными национальных исследований и официальной статистики:

- каждая 3-я женщина и каждый 5-й мужчина >50 лет в России находится в группе риска по развитию переломов [212];

- ежегодно в России происходит 4 млн переломов на фоне остеопороза, которым страдают 14 млн человек и еще 20 млн человек имеют остеопению, т.е. снижение МПК; таким образом, у 34 млн человек имеется высокий риск развития низкотравматичных переломов [213];

- каждую минуту в РФ происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 мин — перелом проксимального отдела бедренной кости, что сопровождается существенным снижением качества жизни и возрастающими расходами на здравоохранение, ростом инвалидизации и смертности среди женщин и мужчин >50 лет [212, 213];

- переломы у женщин >50 лет составляют 71% всех переломов и 75% всех суммарных экономических затрат, связанных с лечением перелома.

Следует помнить, что у женщин риск перелома шейки бедра превышает суммарный риск рака молочной железы, яичников и матки, а у мужчин риск перелома превышает риск рака предстательной железы [212].

Достаточное ежедневное потребление продуктов, богатых кальцием и витамином D — необходимое условие как для формирования, так и для поддержания здоровой костной ткани в течение всей жизни человека. Согласно результатам проведенного в России социально-гигиенического мониторинга за состоянием фактического питания населения, потребление кальция среди взрослого населения страны за период с 1994 по 2003гг составило 600-700 мг/сут. (в среднем — 630 мг/сут.), и 43,3% россиян в возрасте ≥ 18 лет находились в группе риска развития остеопороза из-за недостаточного потребления кальция [214]. Исследование, проведенное Институтом питания РАМН, подтвердило недостаточное среднее потребление кальция среди лиц в возрасте ≥ 18 лет, которое составило 510-560 мг/сут. Причем самый низкий уровень потребления кальция был отмечен у женщин в возрасте 18-30 лет, а самый высокий — у мужчин в возрасте 45-55 лет. Во всех возрастных группах потребление кальция у мужчин было достоверно выше, чем у женщин [82]. Проведенная при поддержке Российской ассоциации по остеопорозу в 2011-2013гг программа

Таблица 14

Рекомендованные нормы потребления кальция и витамина D у лиц различного пола и возраста в РФ [217]

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг/сут.	Рекомендуемая норма витамина D, МЕ/сут.*
4-18 лет	400-1200	400
19-50 лет		
Женщины	1000	
Беременные	1300	600
Кормящие	1400	
Мужчины	1000	
51-60 лет		
Женщины	1200	800-1000
Мужчины	1000	
> 61 лет		
Женщины	1200	800-1000
Мужчины	1200	

Примечание: * — рекомендуемые нормы витамина D в период низкой инсоляции — с октября по апрель.

“Остеоскрининг Россия” среди населения 10 городов в возрасте ≥ 50 лет показала, что среднее потребление кальция женщинами составляет 683 мг, а мужчинами — 635 мг/сут. При этом в большинстве случаев потребление кальция было менее суточной потребности, а необходимую по возрасту норму получали лишь 9% женщин и 6% мужчин [215]. Аналогичные данные были получены при анкетировании медицинских работников в возрасте 20-72 лет в 16 регионах России. Среднее потребление кальция составило 529 мг/сут., при этом у 90% анкетированных был дефицит потребления кальция [216].

Следует также отметить, что в связи с демографическим старением населения России прогрессивно растет численность групп, входящих в зону риска развития дефицита витамина D. В первую очередь это связано с тем, что с увеличением возраста сокращается время пребывания на солнце, уменьшается способность кожи синтезировать витамин D₃ и ослабевает функция почек, следовательно, снижается уровень вырабатываемого в почках активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D. Все перечисленные факторы способствуют широкой распространенности дефицита витамина D среди пожилых людей. Согласно данным российских исследователей, дефицит витамина D получил широкую распространенность среди женщин в постменопаузе, проживающих в г. Москва, и среди пожилых жителей Уральского региона. В клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу отражено значение высокой распространенности недостаточности и дефицита витамина D в российской популяции [217].

3.6.1. Пищевые факторы, влияющие на развитие остеопении

3.6.1.1. Потребление кальция

Кальций является важным строительным материалом для формирования крепкой костной ткани.

В проведенных исследованиях было показано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск развития остеопорозных переломов [218-220]. Необходимо подчеркнуть, что положительное воздействие на состояние костной ткани оказывает как потребление кальция с продуктами питания, так и дополнительная медикаментозная поддержка препаратами кальция. В ряде проведенных наблюдений была отмечена достоверная связь между употреблением в пищу молока и сохранением более высокой МПК у женщин в возрасте 45-49 лет, находящихся в пременопаузальном периоде [218].

Всесторонние варианты изучения взаимосвязи потребления кальция и здоровья костей показали, что достаточное количество кальция замедляет возрастную потерю костной массы и может снизить риск остеопорозных переломов [218-220]. И диетические источники, и добавки кальция связаны с укреплением здоровья костей, однако правильная цель состоит в том, чтобы по возможности получить достаточный уровень кальция только с помощью диеты. В таблице 14 приводятся нормы рекомендованного потребления кальция для лиц различного пола и возраста.

Поскольку кальций в организме человека не синтезируется, адекватное его потребление необходимо на протяжении всей жизни [221-223]. Кальций содержится во многих продуктах, но в различных количествах, и лучшим его источником являются молочные продукты в связи с большим содержанием и максимальной биодоступностью [224]. Согласно рекомендации экспертов, чтобы восполнить суточную потребность в кальции, взрослому человеку необходимо потреблять не <3-х порций молочных продуктов в день. Одной порцией может считаться 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125 г йогурта или 30 г сыра. Жирность молочных продуктов на содер-

Таблица 15

Содержание кальция в различных продуктах питания (мг кальция на 100 г продуктов)
[адаптировано из 218, 220, 224]

Продукт питания	Кальций, мг
Молоко пастеризованное 1-3,2% жирности	120
Молоко топленое 4%	124
Сливки	90
Ацидофилин	126
Сметана 20% жирности	86
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Простокваша 1-3,2% жирности	118
Ряженка 1-6%	124
Варенец 2,5%	118
Творог нежирный 2%	120
Творог 9%	164
Творог 18%	150
Масса творожная “Московская”	135
Масса творожная “Особая”	120
Сырок ванильный глазированный	105
Йогурт (1,5, 6%)	124
Молоко сгущенное с сахаром	304
Сыр домашний нежирный	166
Сыр Пошехонский, Угличский, Голландский, Чеддер, Советский, Швейцарский	1000
Сыр Сусанинский, Костромской, Латвийский, Российский	900
Сыр Адыгейский, Камамбер	520
Брынза из коровьего молока, сулугуни, колбасный (копченый)	630
Сыры плавленые	300
Мороженное пломбир	159
Шпроты в масле (консервы)	300
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Судак в томатном соусе (консервы)	507
Горбуша в томатном соусе (соусе)	340
Рыба свежая — лещ	25
Рыба свежая — сельдь атлантическая	60
Рыба свежая — минтай	40
Морковь	46
Капуста белокочанная	48
Петрушка (зелень)	245
Салат листовой	77
Свёкла	37
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	40
Апельсин	35
Крупа овсяная	64
Крупа гречневая	70
Рис	40
Фасоль	150
Хлеб пшеничный	37
Хлеб ржаной	44
Абрикосы сушеные	166
Изюм	80
Яйцо	55

вание в них кальция не влияет. Недостаточное поступление кальция в организм может быть не только следствием его низкого содержания в продуктах питания, но и одновременного присутствия в пищевом рационе веществ, снижающих всасывание кальция, и других минеральных веществ [218]. В целом, абсорбция кальция сходна для разных продуктов питания, но хуже кальций усваивается из продуктов, богатых щавелевой кислотой (больше всего ее содержание в таких продуктах, как зелень, шпинат, кофе, зеленый горошек, арахис, спаржа, орехи и бобовые, за исключением соевых бобов), а также фитиновой кислотой и ПВ [220].

Данные о содержании кальция в различных продуктах питания приведены в таблице 15. Необходимо употреблять с пищей такое количество кальция, чтобы покрывать рекомендуемую суточную норму, что поможет предотвратить потерю кальция из костей [220]. Наиболее богаты кальцием молоко и молочные продукты [224].

Чтобы рассчитать свое суточное потребление кальция с пищей, можно использовать формулу: Суточное потребление кальция, мг = кальций молочных продуктов, мг + 350 мг.

Рекомендации по адекватному приему кальция с пищей были разработаны различными общественными и государственными организациями. Институт Медицины США (Institute of Medicine, IOM) (2010) и Национальный фонд остеопороза США (National Osteoporosis Foundation, NOF) (2014) рекомендуют всем взрослым людям принимать с пищей 1000 мг кальция/сут. Исключение составляют женщины >50 лет и мужчины >70 лет, им рекомендуется прием 1200 мг кальция. Рекомендации приема кальция в Австралии и Новой Зеландии также указывают 1000 мг кальция, но женщинам >50 лет и мужчинам >70 лет — 1300 мг/сут. Европейские рекомендации по остеопорозу (2012) всем людям >50 лет, включая больных остеопорозом, рекомендуют ежедневный прием кальция в количестве 1000 мг.

Установленный уровень потребности кальция составляет 500-1200 мг/сут., верхний допустимый уровень 2500 мг/сут. [82]. Уточненная физиологическая потребность у мужчин и женщин до 60 лет — 1000 мг кальция в сут., у мужчин и женщин >60 лет — 1200 мг/сут. [218].

Увеличение потребления кальция является основным подходом к профилактике здоровья костной ткани и тогда, когда адекватное его поступление с пищей не может быть достигнуто, например, лицам с недостаточностью лактазы следует использовать добавки кальция [217, 218, 220-223]. Использование кальция в таблетках (≥ 1000 мг) имеет те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция [220]. Количество элементарного кальция в различных солях, входящих

в состав пищевых добавок, представлено в таблице 16.

Результаты множества плацебо-контролируемых исследований показали, что прием кальция до 2500 мг/сут. (в общей сложности за счет диеты и препаратов) не ассоциируется с побочными эффектами, и этот верхний допустимый уровень потребления кальция не требует пересмотра в сторону уменьшения [215].

3.6.1.2. Дотация витамина D

Дефицит витамина D — это признанный ФР развития остеопороза и переломов [213, 217–220]. Витамин D необходим для обеспечения нормального процесса абсорбции кальция и дальнейших обменных процессов в костной ткани и осуществляет многочисленные функции в организме после превращения в активную форму или D-гормон (1,25(OH)₂D). С увеличением возраста отмечается уменьшение синтеза 1,25(OH)₂D, обусловленное снижением функции почек и недостаточным поступлением нативного витамина D в связи с сокращением времени пребывания на солнце и уменьшением способности кожи к выработке витамина D. Недостаточность или дефицит витамина D обуславливают развитие вторичного гиперпаратиреоза, который, в свою очередь, ведет к ускорению костного метаболизма. Сывороточная концентра-

ция кальцидиола (25(OH)D) является лучшим показателем статуса витамина D, поскольку отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок, и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови — порядка 15 дней [219]. В то же время целесообразно принимать во внимание, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови все же напрямую не отражает запасы витамина D в тканях организма. Интерпретация значений концентраций 25(OH)D в сыворотке представлена в таблице 17.

Дефицит витамина D играет важную роль в патогенезе не только заболеваний костной системы, но и множества других социально-значимых ХНИЗ, включая ССЗ, СД 2 типа, некоторые виды

Таблица 18

Источники витамина D в пище [218, 219, 224]

Естественные пищевые источники	МЕ витамина D (D2 или D3)
Дикий лосось	600-1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100-250 МЕ на 100 г
Сельдь	294-1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Сардины консервированные	300-600 МЕ на 100 г
Макрель консервированная	250 МЕ на 100 г
Тунец консервированный	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400-1000 МЕ на 1 столовую ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10-100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80-100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Печень говяжья	45-15 МЕ на 100 г

Таблица 16

Количество элементарного кальция в его солях [217]

Соль кальция (1 г)	Элементарный кальций (мг)
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Таблица 17

Интерпретация концентраций 25(OH)D в сыворотке [218]

Классификация	Уровень 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеопении, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥20 нг/мл и <30 нг/мл (≥50 нмоль/л и <75 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл* (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

Примечание: * — рекомендуемый референсный интервал для лабораторий 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). 25(OH)D — кальцидиол, метаболит витамина D.

рака, аутоиммунные заболевания и инфекционные болезни, а также ассоциирован с повышенной летальностью [218–220].

Учитывая важность потребления достаточного количества кальция и витамина D в каждом периоде жизни человека, необходимо придерживаться рекомендаций, суммированных в таблице 14.

Витамин D содержится в таких продуктах, как рыбий жир, масло из рыб, в некоторых овощах, цельном (жирном) молоке, злаках, хлебе [82, 224]. В таблице 18 приводятся данные о содержании витамина D в различных продуктах.

3.6.1.3. Другие рекомендации по питанию

К немедикаментозным методам профилактики можно отнести рациональное питание с определенным количеством белка, фосфора, магния, цинка, меди, бора, марганца, фтора, селена и кремния, витаминов A, B₆, B₁₂, C и K₂, т.е. веществ, необходимых для обеспечения процессов моделирования кости до достижения пика костной массы, а в дальнейшем для ее поддержания [225–228]. В последнее десятилетие были пересмотрены нормы потребления белка у пожилых и ослабленных пациентов. Рекомендуемые сегодня нормы потребления пищевого белка составляют 1,25–1,5 г/кг МТ, однако следует учитывать состояние почечной функции, т.е. при сохраненной скорости клубочковой фильтрации >30 мл/мин [229].

3.6.1.4. Злоупотребление алкоголем

Употребление алкоголя >36 мл в пересчете на чистый этанол — ФР остеопороза и переломов. Влияние алкоголя на состояние костной ткани связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты. Приводятся данные об изменении уровней паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя, нарушении абсорбции кальция и витамина D. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов [220–223].

4. Мотивационное консультирование

Мотивационное консультирование отличается от проведения обычного консультирования определенным подходом и алгоритмом построения общения:

- при установлении контакта с пациентом во время вербального общения зрительный контакт должен быть не <40 сек;
- при проведении консультирования речь медицинского работника должна занимать <50% времени общения;
- на каждый вопрос врача должно приходиться не <2 направлений обсуждения ответа пациента;
- во время общения с применением метода мотивационного консультирования >70% вопросов должны быть открытыми;

- при завершении общения в конце консультирования рекомендовано обозначить дату следующего визита: “жду вас 20 марта” или “встретимся через 1 нед.”;

- для групповых встреч (лекции, семинары, занятия) как варианта применения методов мотивационного консультирования рекомендуется приглашать 4–8 чел.;

- повышение эффективности мотивационного консультирования связывают с увеличением длительности и частоты общения с пациентами (6–8–12 мес., чаще чем 1 раз/мес.);

- цифры философии мотивационного консультирования: “Нас трое: ВЫ (пациент) — БОЛЕЗНЬ — Я (врач). Только объединившись вдвоем вместе, мы сможем взять контроль над болезнью и достичь компенсации”.

Некорректное проведение мотивационного консультирования (когда врач не выслушивает пациента и не дает возможности высказаться):

- средняя продолжительность речи пациента 92 сек, но 78% больных говорят не >2 мин;
- лишь в одном случае из 51, пациент имеет возможность завершить монолог;
- врач перебивает пациента, в среднем, на 18 сек после начала разговора;

Основные причины, по которым пациенты не задают вопросы на консультации:

- опасаются задавать вопросы и вести себя так, будто их взгляды имеют значение — 36%;
- забывают спросить или ждут другого подходящего момента — 36%;
- слишком волнуются — 27%;
- боятся уронить себя в глазах врача — 22%;
- боятся негативной реакции врача — 14%.

— Самая частая причина отсутствия выполненных рекомендаций врача — “забыл принять препарат” — 42%.

— Самый частый фактор, влияющий на решение пациента начать терапию — “подробная информация от врача о препаратах” — 26%.

Варианты применения методики мотивационного консультирования в современной медицине касаются различных аспектов: изменение образа жизни, лечение от зависимостей, увеличение приверженности к лечению. В публикациях последних лет оценивается влияние мотивационного консультирования на многие ФР развития ХНИЗ, включая НФА, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), повышенный вес, высокий уровень АД и липидов [230–233].

Метод мотивационного консультирования (или мотивационного интервью) впервые описали в 1980-х гг. Уильям Р. Миллер и Стивен Роллник, психологи-психиатры, занимающиеся лечением и профилактикой зависимостей. К настоящему времени опубликованы десятки тысяч статей с результатами РКИ,

Таблица 19

Различия между “обычным” консультированием и мотивационным

Ошибки “обычного” традиционного консультирования	Особенности мотивационного консультирования
• Консультирование пациента с позиции врача-эксперта • Назидательные советы вызывают сопротивление со стороны пациента • Советы врача часто не соответствуют мотивации пациента • Модель общения: “вопрос-ответ” • Сопротивление со стороны пациента способствует отрицанию в принятии рекомендаций • Использование врачом обвинительных фраз, “навешивание ярлыков” • Преждевременное фокусирование на проблеме • Последовательность предоставления жалоб пациентом не всегда соотносится с их клинической значимостью	• Использование открытых вопросов • Обсуждение того, что говорит пациент • Предлагаются варианты решений, а не единственное решение • Врач способствует высказыванию пациентом утверждений для собственной мотивации • Врач выдает информацию, пациент ее интерпретирует • Общение проводится с подведением итогов и резюме • Врач подводит пациента к тому, чтобы он сам сформулировал и проговорил решение своей проблемы

в которых получены новые знания о процессе и результатах мотивационного консультирования в различных сферах медицины и здравоохранения. Мотивационное консультирование — это не только доходчивое партнерское общение врача и пациента, но и попытка повлиять на пациента, мотивировать его к изменению поведения и оздоровлению образа жизни.

4.1. Основные этапы и навыки мотивационного консультирования

Базовыми или фундаментальными навыками в практике мотивационного консультирования называют четыре основных процесса коммуникации, которые используются во многих сферах и формах взаимодействия: открытые вопросы, аффирмации, активное слушание и резюмирование — техника OARS [234].

Открытые вопросы (O — Open-ended questions): вопросы, которые побуждают человека подумать перед тем, как ответить, и дать развернутый ответ, а не просто ответить “да” или “нет”, что позволяет человеку говорить о проблемах со своей собственной точки зрения. Примеры: “О чем Вы хотели бы поговорить в первую очередь?”, “Какие Вы видите положительные стороны в изменении?”, “Что для Вас наиболее важно в изменении?”

Поддерживающие утверждения (подтверждения, аффирмации, акцент на позитивных высказываниях) (A — Affirmations): утверждения (заявления), которые используются как признание сильных сторон людей, успехов и усилий для изменения. Они помогают повысить уверенность людей в их способности к изменениям. Примеры: “Вы проявили [вставляете необходимую черту пациента, например, силу, решительность, здравый смысл], делая это”, “Чувствуется, что Вы действительно пытаетесь изменить свою [вставить проблему/поведение]”, “Не смотря на то, что Вы сорвались, Вас беспокоит Ваше [вставить рискованное/проблемное/нездоровое поведение]”.

Активное или рефлексивное слушание (рефрейминг) (R — Reflections): высказывания, которые по-

могают понять смысл того, что было только что сказано пациентом, и в которых специалист должен проверить, так ли он понял пациента (“обратная связь”, перефразирование), и побудить пациента развивать свои мысли дальше. Примеры: “Другими словами, Вы считаете, что...”, “Правильно ли я Вас понял...”, “Вы сказали, что хотите измениться, и у Вас есть беспокойство по поводу Вашего [вставить рискованное/проблемное/нездоровое поведение или тему]”.

Обобщение (резюмирование, суммирование) (S — Summaries): подытоживание основных идей, чувств говорящего. Это воспроизведение слов партнера в сокращенном виде, краткое формулирование самого главного, подведение итога. Примеры: “Похоже, Вас беспокоит (вставляете рискованное/проблемное/нездоровое поведение), потому что это плохо отражается на Вас”, “С одной стороны, Вы понимаете, что Вам нужно бросить курить, а с другой стороны, это означает, что Вы будете меньше общаться с Вашими друзьями. Это нелегкий выбор”, “Похоже, Вы начали признавать проблемы из-за избыточного веса. Понятно, почему Вы теперь готовы работать с этой проблемой”.

Данные базовые навыки не являются этапами мотивационного консультирования сами по себе, они необходимы для практического использования определенным стратегическим образом для того, чтобы индивидуально помогать пациентам повышать мотивацию и двигаться в направлении изменения поведения [234].

Общение врача с пациентом в стиле мотивационного консультирования значительно отличается от “обычного” консультирования: оно имеет четкую направленность на изменение поведения пациента, решает широкий спектр клинических задач, пропагандирует совместное партнерство с уважением и пониманием мировоззрения другого человека. Различия мотивационного и “обычного” консультирования представлены в таблице 19. Традиционная коммуникация врача и пациента строится на директивном стиле общения и часто вызывает сопротивление, отрицание, защиту, оправдание. Давление, убеждение и запугивание

не являются эффективными способами мотивации пациентов. Техники мотивационного консультирования во время совместной беседы врача и пациента направлены на выявление собственной мотивации и повышение приверженности человека к изменению.

Основные рекомендации по проведению мотивационного консультирования сводятся к следующему [234]: речь медицинского работника должна занимать <50% времени общения, на каждый вопрос должно приходиться не <2-х направлений обсуждения ответа пациента, >70% вопросов должны быть открытыми. Рекомендуется придерживаться следующей модели: 1) спросить пациента, что он знает или думает о проблеме, 2) высказать свое видение, 3) спросить, как оно соотносится с его ситуацией. При этом подчеркивается, что для улучшения приверженности в модификации образа жизни важно быть уверенным, что все коллеги сообщают пациенту одинаковую информацию по изменению поведения.

Мотивационное консультирование помогает оценить готовность пациента к изменениям, выявить уникальные факторы и учесть особенности каждого человека. Метод вовлекает пациента в процесс лечения, что увеличивает вероятность позитивных изменений поведения и в перспективе улучшает состояние здоровья. Специалисты, владеющие технологиями мотивационного консультирования, улучшают компетентность пациента для выполнения рекомендаций и назначений, а постоянное поощрение устойчивых изменений и устранение барьеров в процессе консультирования помогают значительно улучшить качество жизни пациентов [235-237]. Метод мотивационного консультирования может быть рекомендован для практического использования широкому кругу врачей и специалистов, занимающихся здоровьем и продвижением ЗОЖ среди населения.

5. Технологии дистанционного консультирования

Традиционные методы наблюдения за пациентами с ИзбМТ, требуют частых очных визитов, могут занимать много времени, приводя к значительным затратам материальных и кадровых ресурсов [238]. Подобного рода программы основаны на снижении калорийности рациона и увеличении расхода энергии за счет ФА. Но их эффективность в долгосрочной перспективе невелика, т.к. немногие люди с ИзбМТ сохраняют приверженность в соблюдении принципов энергетического баланса и обычно восстанавливают большую часть МТ, потерянной в начальный период участия в программе [239-241].

За последнее десятилетие было показано, что традиционные программы контроля и снижения

МТ могут быть более эффективными при использовании цифровых технологий с помощью смартфонов, носимых устройств, web- и мобильных приложений. Достижения в области цифровых технологий позволяют автоматизировать сбор и передачу информации об индивидуальных параметрах, а также обратную связь, делая их более эффективными и требующими меньших усилий как со стороны пациента, который хочет похудеть, так и со стороны специалистов, наблюдающих таких пациентов [242]. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что электронные методы мониторинга демонстрируют более высокие показатели приверженности к самоконтролю, чем традиционные бумажные методы.

Цифровые решения предоставляют большие возможности по контролю МТ. Они направлены на повышение медицинской грамотности и поддержание вовлеченности пользователей [243, 244] в процесс регулирования калорийности рациона и энерготрат. Это уникальная возможность для постановки целей, напоминания о необходимости приема пищи или воды, контроля за физическими нагрузками, а также предоставления пользователям информации и обратной связи [245-248].

В ряде систематических обзоров была продемонстрирована эффективность мобильных приложений для регуляции рациона [249] и контроля МТ [250-252]. Некоторые исследования, в которых использовались известные приложения для подсчета калорий (например, MyFitnessPal) [253, 254] в сочетании с режимами очных консультаций, показали в целом больший эффект по сравнению с теми формами, где использовались только приложения [255, 256].

В России опыт такого рода исследований только начинает обобщаться. В рамках российско-японского проекта “RJ-Region” изучалась технология дистанционного взаимодействия пользователя и медицинского специалиста с использованием технологий eHealth и mHealth. Специально разработанный портал “Доктор ПМ” и мобильное приложение с таким же названием позволяли пациенту передавать данные о МТ, ФА и особенностях питания, получая в ответ информационные и поддерживающие сообщения через специальный чат (рисунк 6).

Пилотное исследование, проведенное в г. Ульяновске, продемонстрировало эффективность такого вмешательства.

6. Эффективность различных форм профилактического консультирования по коррекции питания

Анализ эффективности различных подходов к профилактическому консультированию проводится в рамках РКИ и метаанализов. В рамках отдель-



Рис. 6 Чат в мобильном приложении “Доктор ПМ”.

ных исследований эффект может быть значительным, но при обобщении результатов исследований в рамках метаанализа, общий эффект в отношении коррекции отдельных пищевых привычек и снижения МТ уменьшается, но остается достоверным.

В настоящее время накоплена большая доказательная база по клинической эффективности осуществления профилактического консультирования в отношении коррекции АЗФР ХНИЗ, таких как ИзбМТ, Ож, ДЛП. Результаты крупного метаанализа 10 исследований с 12 тыс. участников, не имеющих ХНИЗ, показали, что профилактическое консультирование в условиях первичного звена здравоохранения, направленное на стимулирование ЗП, способствовало увеличению потребления пациентами овощей и фруктов, а также ПВ, снижению потребления НЖК и ТЖК, что привело к снижению уровня ОХС [257]. Увеличение потребления фруктов составило 0,25 порции/день, овощей — 0,5 порции/день, потребление ПВ увеличилось на 2 г/день, а уровень ОХС снизился на 0,1 ммоль/л.

Аналогичные результаты получены в одном из последних метаанализов, включающего 45 РКИ и 25 неконтролируемых исследований с дизайном оценки ФР участников до и после проведения профилактического консультирования. Результаты анализа РКИ продемонстрировали, что краткое профилактическое консультирование по вопросам ЗП способствует достоверному снижению МТ на 2 кг, ИМТ — на 0,8 кг/м², а ОТ — на 2,3 см [258]. В исследованиях с дизайном “до и после” эффект был больше: снижение МТ составило 4,2 кг, снижение ИМТ — 1,26 кг/м², а ОТ — 2,9 см. Комбинированный подход к коррекции ФР характеризовался большим и достоверным эффектом в отношении снижения МТ по сравнению с изолированным диетологическим вмешательством.

Подтверждена экономическая эффективность проведения профилактического консультирования пациентов с ФР и заболеваниями в первичном звене здравоохранения в сравнении со здоровыми лицами [259], в т.ч. и для пациентов с Ож.

Особое внимание в плане оценки эффективности превентивных вмешательств привлекают комбинированные подходы, сочетающие традиционное очное профилактическое консультирование и цифровые технологии.

В рамках метаанализа 23 исследований показана эффективность он-лайн программы снижения МТ [260], но только в дополнение к очным профилактическим консультациям, полный переход на он-лайн консультирование оказался неэффективным.

Интересными являются результаты интегрированной программы по коррекции ФР в Дании. Всех жителей одного населенного пункта в возрасте от 29 до 60 лет (9400 участников) рандомизировали в исследование и стратифицировали в группы риска в зависимости от результатов опроса и данных электронных карт. Для всех участников был составлен цифровой профиль здоровья и даны индивидуализированные советы по коррекции ФР. Лица с высоким уровнем ФР, кроме этого, были приглашены в муниципальный центр здоровья для очного консультирования. Максимальный эффект получен в группе, сочетающей цифровые технологии и очное консультирование, в этой группе получена достоверная коррекция пищевых привычек, увеличение ФА и снижение ИМТ [261].

Накоплен опыт и продемонстрирована эффективность интегрированного подхода, когда консультирование по нескольким ФР оказывает синергетический эффект (например, консультирование по ЗП и ФА), что повышает эффективность от вмешательства.

Метаанализ 15 исследований по эффективности профилактического консультирования по нескольким ФР у лиц с ХНИЗ при использовании цифровых технологий показал достоверное улучшение профиля пищевых привычек и повышение ФА [262].

В целом, накопленный научный опыт эффективности профилактического консультирования в отношении коррекции рациона питания, продемонстрированный в рамках РКИ и метаанализов, убедителен и не вызывает сомнений. В настоящее время продолжается обобщение результатов и поиск наиболее эффективных форм, в т.ч. с применением ИТ-технологий, что позволит увеличить охват и качество профилактического консультирования в условиях ограниченного количества медицинского персонала.

7. Заключение

Диетологическая коррекция рациона для пациентов с АЗФР ХНИЗ является обязательной частью успешного лечения, поэтому расширение внедрения профилактического консультирования по рациону ЗП и при необходимости его модификации в первичном звене здравоохранения представляется целесообразным и своевременным.

Проведение консультирования по коррекции рациона питания при наличии у пациента АЗФР ХНИЗ требует от медицинского специалиста определенной подготовки и компетентности, приобретения и наработки практических навыков по модификации характера питания и пищевых привычек.

Обобщение накопленного опыта в области ЗП и профилактического питания, разработка практических алгоритмов оценки и коррекции рациона и подготовка раздаточного материала (памяток для пациента), представленные в настоящих методических рекомендациях, предназначены в помощь медицинским специалистам при проведении профилактического консультирования и осуществлении диетологической коррекции.

Приложения (информационно-практические материалы)

Приложение 1. Вопросник оценки привычек питания с указанием позиций, соответствующих рациону здорового питания

1. Ф.И.О.....

2. № визита

3. Сколько раз в течение дня Вы принимаете пищу? **3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин)**

4. Досаливаете ли Вы уже приготовленную пищу?

- нет, не досаливаю
- да, предварительно пробуя
- да, не пробуя

5. Сколько кусочков и/или чайных ложек сахара (меда, джема, варенья и др.) Вы употребляете за день?
менее 12 в день

6. Какой сорт хлеба Вы чаще употребляете:

- цельнозерновой и/или с отрубями
- пшеничный
- не употребляю

7. Как часто Вы употребляете следующие продукты:

	Не употребляю/ редко	1-2 раза в мес.	1-2 раза в нед.	ежедневно/ почти ежедневно
Овощи (кроме картофеля)	☐	☐	☐	☒
Фрукты, включая ягоды и сухофрукты	☐	☐	☐	☒
Крупы	☐	☐	☐	☒
Бобовые (фасоль, чечевица, горох и др.)	☐	☐	☒	☒
Картофель	☐	☐	☒	☐
Макаронные изделия	☐	☐	☒	☐
Молоко, кефир, йогурт, творог	☐	☐	☐	☒
Сметана, сливки	☐	☐	☒	☐
Сыр	☐	☐	☒	☒
Рыба	☐	☐	☒	☐
Птица	☐	☐	☒	☒
Мясо	☐	☐	☒	☐
Колбасы, сосиски, субпродукты	☒	☐	☐	☐
Соления и маринованные продукты	☒	☒	☐	☐
Сладости и кондитерские изделия (конфеты, варенье, печенье и др.)	☒	☐	☐	☐

8. Укажите жирность наиболее часто используемых молочных продуктов

				Затрудняюсь ответить
Молоко, кефир, йогурт	0-1,0%	1,2-2,5%	2,7% и выше	
Сметана, сливки	5-10%	10-15,0%	20% и выше	
Творог	0-2,0%	2,0-5,0%	5,0% и выше	
Сыр	4-8,0%	9,0-19,0%	20,0% и выше	

Примечание: зеленым цветом отмечены позиции, соответствующие рациону ЗП.

Приложение 2. Рацион здорового питания: рекомендации пациенту (памятка)

- Ежедневно в рационе должно быть не менее 400 г или 5 порций овощей и фруктов, половину из этого количества должны составлять сырые (свежие) продукты. Пример: 2 фрукта (яблоко, банан), порция сухофруктов или сушеных орехов и 2 овощных блюда (салат из овощей и гарнир из тушеных овощей). Целесообразно чаще включать в рацион грибы, листовую салатную зелень, ягоды — источники высокого содержания пищевых волокон.

- Зерновые продукты составляют основу рациона — обязательно не менее 1 блюда в день (пример — каша на завтрак или крупяной гарнир). Предпочтительны цельнозерновые продукты, нерафинированные крупы, хлеб из цельнозерновой муки с добавлением семян, отрубей, т.к. они богаты пищевыми волокнами. Следует избегать дрожжевой выпечки и других “пышных” изделий, обладающих не только высокой калорийностью, но и высокой гликемической нагрузкой.

- Бобовые являются оптимальными источниками растительного белка и пищевых волокон. Приготовление комбинированных блюд из бобовых и овощей (рагу, салат) с добавлением большого количества салатной зелени (укроп, кинза, петрушка и др.) позволяет снизить эффект метеоризма, иногда возникающий после их употребления.

- Птица (кура, индейка, утка), яйца, рыба и морепродукты являются полезными источниками животного белка — в день 100-150 г. Рыбу следует потреблять не реже 2-х раз/нед., включая и жирную рыбу (лосось, палтус, макрорус, сельдь, скумбрия, сардины). Птицу следует употреблять без кожи, удаляя ее еще до момента приготовления блюда.

- Молочные продукты — основные источники кальция, поэтому рекомендуется ежедневно потреблять 1-2 порции. Предпочтительна молочная продукция с низким содержанием жира: молоко, кефир и йогурт 0-2,5% жирности, сыр — 4,0-17,0%, творог — 0-5,0% жирности, сметана — 10,0-15,0%. Следует избегать употребления сливок, изделий с добавленным сахаром (творожная масса, сырки, мусс, крем, молочные ломтики) и ограничить потребление сливочного масла до 10-20 г/сут. Если потребление молочных продуктов невозможно, то следует проконсультироваться с врачом на предмет ежедневного приема кальцийсодержащего препарата.

- Потребление красного мяса (говядина, свинина, баранина) ввиду высокого содержания насыщенных жиров целесообразно ограничивать до 2-3 раз/нед. (не более 300-350 г/нед.), а субпродуктов (печень, язык) — до 1-2 раз/мес. Предпочтительно нежирное мясо (без видимого жира). Мясоколбасные изделия (сосиски, сардельки, колбасы, карбонаты и др.) следует максимально ограничить до полного исключения из рациона ввиду высокого содержания в них соли и насыщенных жиров.

- Ограниченное потребление соли — не более 5 г/сут. (это 1 ч. л. “без верха”), включая уже соль, используемую и в приготовлении пищи, и уже содержащуюся в готовых продуктах (хлебобулочные изделия, молочные продукты, консервированная продукция). Следует ограничить или исключить продукты с высоким содержанием соли (колбасные изделия, мясные деликатесы, пикантные закуски), избегать блюд быстрого приготовления (пицца, фаст-фуд), сливать жидкость из консервированных продуктов, а сами продукты промывать водой. Не досаливать перед употреблением уже приготовленную пищу, для придания вкусовых оттенков использовать сок лимона, корень имбиря, сельдерея, зелень и специи. Не использовать соусы промышленного приготовления (майонез, соевый, рыбный и др.).

- Ограниченное потребление добавленного сахара*. В качестве десерта предпочтительны свежие фрукты, ягоды и изделия из них без добавления сахара. Альтернативой являются также замороженные фрукты и ягоды. Обезжиренные десерты часто содержат большое количество сахара. Следует ограничивать количество добавляемого в еду сахара или меда, стараться не подслащивать напитки.

- Ограниченное потребление жиров. Использование способов приготовления пищи без добавления жира/масел — приготовление на пару, отваривание, запекание, тушение. Растительные масла (подсолнечное, оливковое и др.) полезнее животных жиров, именно они предпочтительны в приготовлении пищи. Избегать потребления жареных блюд и блюд, приготовленных во “фритюре” (сладкий хворост, луковые кольца, картофельные чипсы, рыба в “кляре”, куриные “наггетсы”, пончики, чебуреки, овощи “темпура” и др.) поскольку в процессе жарки образуются ТЖК, оказывающие выраженное повреждающее действие на организм. По возможности сократить потребление таких продуктов, как твердый кулинарный жир и маргарин с частично гидрогенизированным жиром в составе.

- Потребление достаточного количества жидкости является важным для здоровья. Лучший напиток — это вода, для придания вкуса возможно добавление сока лимона, листьев мяты, лаванды или розмарина, ломтиков цитрусовых, долек огурца, фруктов или ягод. Замена сахаросодержащих напитков во-

* К добавленному сахару относится сахар, добавляемый в процессе приготовления блюда, изделия или пищевой продукции при производстве, а также содержащийся в меде и сиропе. Сахара, которые содержатся в натуральных сырых продуктах, к добавленному сахару не относятся.

дой — лучший способ сократить потребление сахара и излишних калорий. Не следует пить в больших количествах крепкий кофе, крепкий чай и особенно содержащие кофеин прохладительные или энергетические напитки. Это может привести к обезвоживанию и отрицательно повлиять на сон. Рекомендуемый уровень жидкости в сутки составляет 1,6 л для женщин и 2,0 л — для мужчин.

- Соблюдение режима питания. Оптимальный режим питания — это три основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) с 5-часовым интервалом. Завтрак обязателен. Самое оптимальное блюдо для завтрака — это каша, а самое идеальное — каша из овсяных хлопьев “Геркулес”, дополненная ягодами, фруктами, орехами или сухофруктами. Традиционную яичницу или омлет можно дополнить овощным салатом и зеленью, а творог и йогурт — фруктами, ягодами, орехами или сухофруктами. Порция утреннего напитка должна быть больше обычной — не менее 250-300 мл. Для обеда и ужина подойдет порция рыбы (морепродуктов), птицы или отварной говядины с крупяным или овощным гарниром и салат из свежих овощей, заправленный растительным маслом, а на десерт — фрукты или ягоды. Нет обязательного правила: употреблять на обед мясо, а на ужин — рыбу, выбор только за Вами. Оптимальный интервал между завтраком и ужином — не более 10-11 ч. Если завтрак в 8:00 ч, то ужин в 18:00-19:00 ч. Традиционный прием чая сопровождайте сухофруктами, сушеными орехами, ягодами и фруктами, а из сладостей выбирайте натуральные изделия: смокву, яблочные чипсы или хрустила. Пастила, зефир и мармелад содержат меньше насыщенных жиров по сравнению с другими сладостями, однако, содержание сахара в них высокое.

- Контроль за параметрами тела (МТ и ОТ) осуществлять не реже 1 раза/мес., утром, натощак — до завтрака. Риск развития ССЗ и онкологических заболеваний, СД резко увеличивается, если ОТ у мужчин превышает 102 см, а у женщин — 88 см.

Приложение 3. Рекомендации по питанию для пациента с артериальной гипертонией (памятка)

Правильное питание способствует снижению артериального давления, уменьшению доз используемых Вами гипотензивных препаратов и уменьшению их побочных действий. Оно улучшит самочувствие, повысит качество жизни и снизит риск осложнений (инсульта, инфаркта, поражений почек и глаз).

С этой целью важно придерживаться 10 основных правил

1. Ограничивайте потребление соли. Не употребляйте соленые, копченые и консервированные продукты. Пищу готовьте с минимальным количеством соли, для улучшения вкуса добавляйте зелень и пряности (чеснок, перец, имбирь и др.). Пеките свой домашний хлеб с ограничением поваренной соли в рецептуре. 2. Увеличивайте потребление продуктов, богатых калием (курага, чернослив, абрикос, картофель в “мундире”) и магнием (орехи, морская капуста, фасоль, овсянка и др.). Обогащайте рацион витаминами, антиоксидантами, снижающими давление (свекла, брусника, клюква, салат, черная смородина, черноплодная рябина, шиповник, цитрусовые). 3. Контролируйте массу тела, ограничивайте потребление сладостей и кондитерских изделий. Поддерживайте умеренный уровень физической активности.	4. Мясо заменяйте рыбой, птицей, морепродуктами, бобовыми (соя, фасоль, чечевица, горох). Лучше нежирные сорта мяса, но жирные сорта рыбы. 5. Колбасы, сосиски, гамбургеры, хот-доги, паштеты, чипсы и др. фаст-фуд должны быть резко ограничены, а лучше — исключены. 6. Рекомендуется нежирное молоко и кисломолочные продукты (не более 2,5%), сыр белый и несоленый. 7. Рекомендуются растительные масла: кукурузное, подсолнечное, оливковое, соевое, льняное до 2 ст. ложек в день. 8. Пища отваривается, запекается, готовится на пару, уменьшается добавление масел, жирных соусов, соли и сахара. 9. Потребление алкоголя должно быть сведено к минимуму или исключено из рациона. 10. Сохраняйте умеренные физические нагрузки 30 и более мин в день 5-7 раз в нед.

Приложение 3А. Рекомендации пациенту

10 правил рациона при артериальной гипертонии



Поваренной соли не более 5 г в день. Пищу готовить с минимальным количеством соли. Не употреблять соленые, маринованные и копченые продукты. Предпочтителен домашний хлеб.



Увеличить потребление продуктов, содержащих калий (курага, чернослив, абрикос, др.) и магний (орехи, морская капуста, фасоль, овсянка, и др.). Обогащайте рацион витаминами, антиоксидантами (черная смородина, черноплодная рябина, шиповник, цитрусовые).



Контроль за массой тела. В рационе максимально сократить сладости и кондитерские изделия и поддерживать умеренный уровень физической активности.



Мясо лучше заменить рыбой, птицей, морепродуктами и бобовыми (соя, фасоль, чечевица, горох.). Предпочтение отдается нежирным сортам мяса, но жирным сортам рыбы.



Колбасы, сосиски, гамбургеры, хот-доги, паштеты, чипсы и др. переработанные продукты и блюда быстрого приготовления (фаст-фуд, “уличная еда”) должны быть резко ограничены, а лучше — исключены.



Рекомендуется нежирное молоко и кисломолочные продукты (не более 1-2,5%), сыр белый, но несоленый.



Рекомендуются растительные масла: кукурузное, подсолнечное, оливковое, соевое, льняное до 2 ст. ложек в день, а рыбий жир — до 5 г в день.



Пища отваривается, запекается, готовится на пару. Уменьшается добавление масел, жирных соусов, соли и сахара.



Потребление алкоголя должно быть сведено к минимуму или исключено из рациона.



Сохраняйте умеренные физические нагрузки 30 и более минут в день 5-7 раз в неделю.

Приложение 4. Рекомендации по питанию при ожирении (памятка)

- исключить из ежедневного рациона продукты с высоким содержанием жира: готовые продукты (салаты, пельмени, котлеты, полуфабрикаты, фаст-фуд), мясколбасные изделия, субпродукты, молочные продукты высокой жирности, готовые соусы (майонез, соевый соус), консервы, выпечку, кондитерские изделия и др. Потребление сливочного масла следует ограничить до 5 г/сут., а предпочтение отдавать растительным маслам. Для приготовления пищи используйте безжировые способы — тушение, отваривание, запекание, гриль и др. Не следует жарить в масле или использовать “фритюр”;
- исключить из ежедневного рациона источники простых углеводов (сахар, мед, сладости, кондитерские изделия), предпочтение следует отдавать крупам, овощам и фруктам. При жажде — пить воду (не сок, не газированный напиток, не кофе с конфетами). Рекомендовано не более 2-3 кусков цельнозернового/с отрубями хлеба (или хлебца) в сутки. Макароны из муки грубого помола в умеренных количествах;
- обязательное употребление овощей и фруктов — не менее 400-500 г/сут. Следует ограничить: картофель, батат, сухофрукты. Не употреблять фрукты после ужина и на ночь;
- достаточное количество белка в рационе. С этой целью необходимо употреблять 2-3 порции белковых блюд в сутки (например, на завтрак — творог, на обед и ужин — мясо, птица или рыба). Предпочтение следует отдавать белковым блюдам с низким содержанием жира (грудка птицы, нежирная рыба (треска, хек, минтай, судак, окунь, карась, щука, сибас, дорадо, тунец), мидии, гребешки, кальмары, говядина (постная), телятина, белок яйца, творог до 5% жирности);
- ограничение алкоголя;
- ведение дневника питания и обязательно его ежедневный анализ;
- уменьшение размера привычной порции;
- соблюдение режима питания. Приемы пищи в течение дня обязательны, не следует голодать. Ужинать за 3-4 часа до отхода ко сну, избегая плотного обильного приема пищи;
- опознавание процесса приема пищи. Не отвлекаться на телевизор, гаджет и т.д. Есть медленно, тщательно пережевывая пищу, не торопиться;
- планирование рациона на день и составление списка продуктов перед походом в магазин;
- идентификация истинного чувства голода (а хочу ли я есть на самом деле?);
- изменение прежних привычек постепенно, НО безвозвратно.

Приложение 5. Рекомендации по питанию при липидных нарушениях (памятка)

- делайте акцент на том, что необходимо добавить/заменить в вашем рационе, а не на ограничениях;
 - действуйте последовательно шаг за шагом, двигаясь к цели (уровни ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП), обозначенной вашим лечащим врачом;
 - на формирование новых пищевых привычек уходит от 3 до 6 нед. Дайте себе время;
 - помните, что само по себе адекватное снижение избыточной МТ способствует нормализации жирового обмена и снижению уровней ХС ЛНП и ТГ;
 - при наличии повышенного веса или других сопутствующих патологических состояний (высокий уровень МК, АГ, СД 2 типа, пищевая аллергия, нарушение пищеварения) необходимо обратиться к врачу-диетологу для коррекции питания с учетом всех факторов “неблагополучия”, режима работы/отдыха, доступности продуктов питания и др.;
 - посоветуйтесь с лечащим врачом на предмет приёма эффективных нутрицевтиков, снижающих уровень липидов крови и предотвращающих развитие ССЗ;
 - правильно заполняйте холодильник, обеспечивая доступность необходимой для вас еды (рисунок 1 — “Пирамида ЗП”);
 - если вы не хотите пожизненно принимать лекарства, научитесь питаться с пользой для здоровья.
- Для удобства использования обобщенные рекомендации по питанию при повышенных уровнях ХС ЛНП и ТГ размещены в таблице.

Таблица

**Практические советы по изменению питания
для коррекции высоких уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ**

Фактор	Изменения в рационе	Рекомендации
Высокий уровень ОХС и ХС ЛНП	 ТЖК	Не употребляйте продукты с заменителями масла какао, молочного жира. Избегайте готовую замороженную продукцию (первые и вторые блюда, мясо/рыба в панировке, слоёное тесто). Старайтесь не использовать в пищу промышленную выпечку (печенье, пироги, вафли, торты, пирожные, круассаны).
	 НЖК	Заменяйте переработанное мясо (колбасные изделия, сосиски, сардельки, карбонад) на мясо птицы (без кожи), рыбу/морепродукты. При употреблении красного мяса останавливайте свой выбор на “постных” сортах без видимого жира. Употребляйте молочную продукцию низкой жирности (до 2,5%). Используйте при приготовлении пищи жидкие растительные масла вместо твердых жиров (сливочное масло, сало, говяжий жир, топленое масло, пальмовое и кокосовое масло). Включайте в рацион до 20 г орехов ежедневно.
	 Фитостеролы	Используйте цельнозерновые крупы. Добавляйте в качестве заправки нерафинированные растительные масла (5-10 г/сут). Замените сливочное масло ореховой пастой без сахара.
	 Растворимые ПВ	Выбирайте цельнозерновые необработанные крупы (пшеница, зеленая гречка, нешлифованный рис, овёс, полба). Заменяйте хлеб и макароны из белой муки высшего сорта на аналоги, содержащие горох, овощи и орехи. Добавляйте в рацион до 300 г фруктов/ягод и 400 г овощей.
	 Холестерин пищи	Заменяйте часть животного белка на растительный (включайте в состав блюд бобовые, тофу). Избегайте комбинированных блюд, в составе которых переработанное мясо (колбасы, сосиски и др.) и молочная продукция высокой жирности (сливки, сыр).
Высокий уровень ТГ	 Алкоголь	Ограничьте алкоголь: менее 1 дринка для мужчин и женщин в день*
	 Добавленный сахар и рафинированные зерновые	Ограничьте потребление сладких напитков. Заменяйте рафинированные зерновые (мюсли, хлопья, белый хлеб, крекеры, шлифованный рис) на цельнозерновые аналоги (коричневый рис, овес, ячмень). Избегайте промышленной выпечки.
	 Омега-3 ЖК	Заменяйте сыр, сухарики, майонез столовой ложкой грецких орехов/семенами льна и растительного нерафинированного масла. Добавляйте в йогурт или овсяную кашу семена подсолнечника/тыквы/льна/чиа. В течение недели устраивайте себе 2 рыбных дня (не менее 300 г жирной морской рыбы в нед. — кижуч, кета, нерка, скумбрия).

Примечание: * — не рекомендуется начинать употребление алкоголя непьющим лицам, какова бы ни была причина такого решения. Один дринок — это 10 г чистого этилового спирта (100 мл сухого вина (10-13% об) или 30 мл водки (40% об) или 200-250 мл светлого пива (4,5-5% об).

	Заменить 		
Овощи (кроме картофеля) Бобовые	Рафинированные крупы	Цельнозерновые	Переработанное мясо
Фрукты Ягоды	Сливочное масло	Растительные масла	Сладкие напитки Добавленный сахар
Рыба Морепродукты Мясо птицы (без кожи)	Цельное молоко Творог 18%	Молочная продукция низкой жирности	Соль
Орехи Семена			Алкоголь

Рис. Рацион-формирующая продуктовая корзина.

Приложение 6. Рекомендации по питанию при повышенном уровне глюкозы крови (памятка)

- употреблять не менее 5 порций фруктов и овощей в день (1 порция — 80 г, для сухофруктов и орехов 1 порция — 30 г), включая листовую зелень и салатные травы. Овощи и фрукты могут быть сырыми, замороженными, вялеными, консервированными или сушеными. Овощи содержат меньшее количество свободных сахаров и меньше влияют на повышение уровня глюкозы крови, чем фрукты. Рекомендуется уменьшить употребление фруктовых соков и смузи до 150 мл/сут., из-за малого содержания ПВ (после их употребления быстро повышается уровень глюкозы крови). Предпочтительны фрукты с низким и средним ГИ (яблоки, груши, сливы и все ягоды) вместо тропических (бананы, апельсины, ананасы, особенно соки);
- картофель и макаронные изделия имеют высокий гликемический индекс, за счет высокого содержания крахмала и потребление их следует ограничивать до 1-2 раза/нед. Предпочтительно употреблять их в составе сложного блюда (салат, суп, смешанный гарнир), а не в качестве самостоятельного (картофельное пюре, картофель жареный, макароны отварные);
- сахар не имеет значимой питательной ценности, однако имеет крайне высокий ГИ. Подвергшаяся обработке пища (фаст-фуд), содержит большое количество сахаров и других рафинированных углеводов, которые легко усваиваются в ЖКТ, что приводит к быстрому повышению уровня глюкозы в крови. Следует исключить из рациона готовые продукты и ограничить потребление сахара;
- вместо сахаросодержащих напитков (сладкие газированные и содосодержащие напитки) употреблять чистую воду так часто, как это возможно;
- следует уменьшить потребление красного мяса; рекомендуется выбирать менее жирные сорта и по возможности заменять мясо фасолью, чечевицей и другими бобовыми. Это позволит уменьшить количество потребляемых жиров, сохранить долю белка в рационе и увеличить потребление клетчатки;
- рекомендуются регулярные силовые и аэробные тренировки 2-3 раза/нед. при адекватной ежедневной двигательной активности;
- ограничить употребление алкоголя до полного исключения из рациона.

Приложение 7. Рекомендации по питанию при повышенном уровне мочевой кислоты (памятка)

Рацион питания должен включать следующие продукты:

- *хлеб и хлебобулочные изделия*: хлеб пшеничный, ржаной вчерашней выпечки, предпочтительно бездрожжевой. Ограничиваются изделия из сдобного и слоенного теста;
- *мясо, птица*: нежирные сорта 1-2 раза/нед. в отварном виде;
- *рыба*: нежирные сорта в отварном или запеченном виде 1-2 раза/нед. Жирные сорта (форель, скумбрия, сайра) не более 1 раза/нед. в отварном виде/на пару. Икра рыб, кроме икры минтая;
- *молочные продукты*: молоко, молочнокислые напитки (до 5%), творог (не более 9%) и блюда из творога, сыр. Отдавать предпочтение низкожировым продуктам и без добавленного сахара;
- *морепродукты*: кальмары, осьминоги в отварном виде;
- *яйца*: в любой кулинарной обработке (количество определяется сопутствующими заболеваниями);
- *крупы*: любые;
- *бобовые*: кроме ферментированной сои, бобов мунг или черной чечевицы;
- *овощи*: свежие, приготовленные, салаты — ежедневно. Овощи: цветная капуста, брокколи, баклажаны, зеленый перец, шпинат потребляются умеренно, не чаще 1 раза/нед., вне приступов подагры. Петрушка (зелень), как добавка к блюдам, не более 2 г. Ограничиваются соленья и маринады;
- *грибы*: свежие в отварном виде умеренно (кроме шиитаке);
- *супы*: овощные, молочные, фруктовые;
- *фрукты, сладкие блюда*: любые фрукты и ягоды (предпочтительнее цитрусовые, вишня), в качестве десерта можно иногда использовать мармелад, пастилу;
- *соусы и пряности*: соусы, приготовленные на овощном отваре, томатный, сметанный, молочный. Не рекомендуются готовые соусы. Для придания пикантного вкуса целесообразно использовать сок лимона, ванилин, корицу, куркуму, розмарин и сумач;
- *напитки*: щелочные минеральные воды, соки, морсы, квас, отвар шиповника, компоты не консервированные без сахара, чай некрепкий, чай с молоком, кофе.
- **Исключаются из рациона**: субпродукты (печень, почки, язык, семенники), мясо молодых животных, цыплят; колбасы и мясные деликатесы; мясные и рыбные консервы; соленая, копченая рыба; раки, мясо креветок, краб, креветки и моллюски; мясные, рыбные, куриные и грибные бульоны; говяжий, свиной и кулинарный жир; шоколад, какао; ростки и проростки; алкоголь, особенно пиво.

Приложение 8. Рекомендации по питанию при снижении минеральной плотности костной ткани (остеопорозе и остеопенических синдромах) (памятка)

Ежедневно употребляйте продукты, содержащие кальций и витамин D.

- Достаточное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни, начиная с детства. Но начать никогда не поздно.
- Для женщин после менопаузы и для мужчин старше 50 лет ежедневная потребность в кальции равна 1200 мг.
- Для женщин и мужчин более раннего возраста ежедневная потребность в кальции 1000 мг.
- Больше всего кальция содержится в молочных продуктах.
- Кальций усваивается при достаточном поступлении в организм витамина D. Потребность в витамине D для лиц моложе 50 лет составляет 400 МЕ, для лиц 50 лет и старше — 800 МЕ/сут.

Что делать, если Вы не можете принимать с пищей необходимое количество кальция и витамина D?

- Необходим дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.
- Кальций и витамин D можно принимать как в виде отдельных, так и в виде комбинированных препаратов, однако более целесообразно использование комбинированной терапии кальцием и витамином D.
- Препаратов, содержащих кальций и витамин D, много. При выборе препарата обращайте внимание на содержание кальция и витамина D в одной таблетке.
- Количество таблеток можно рассчитать: из необходимого для Вас количества кальция (1000 или 1200 мг) вычесть то количество кальция, которое Вы принимаете с пищей.
- В приеме кальция и витамина D не следует делать перерывов. Рекомендуется принимать их постоянно после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг кальция в связи с невозможностью большей абсорбции в кишечнике.

Важно знать:

- остеопороз — хроническое заболевание, поэтому необходима длительная терапия и поддерживающие дозы витамина D в сочетании с достаточным потреблением кальция;
- ограничьте потребление кофе. Большое потребление кофеина (более 4 чашек крепкого кофе в день) повышает риск перелома бедра;
- пейте чай, особенно зеленый, который содержит большое количество флавоноидов, благоприятно влияющих на состояние костной ткани;
- ограничьте употребление соли с пищей! Избыточное потребление натрия с пищей приводит к снижению плотности костной ткани;
- потребляйте достаточное количество белка. Норма потребления белка в пожилом возрасте составляет 1-1,25 г на 1 кг массы тела в сут. Оптимальная пропорция между животными и растительными белками составляет 1:1. Из белка животного происхождения предпочтение следует отдавать молочным продуктам и рыбе, а при выборе мяса отдавать предпочтение нежирным сортам (говядина, телятина, крольчатина, индейка, конина, кура);
- откажитесь от приема алкоголя. Алкоголь подавляет деятельность клеток, образующих костную ткань, его отрицательное воздействие на желудок и кишечник уменьшает всасывание кальция, а неустойчивость походки может привести к падениям и, как следствие, к переломам;
- занимайтесь физическими упражнениями, больше двигайтесь и ходите пешком.

Достаточная ФА и упражнения — важная часть в сохранении и улучшении здоровья костной ткани. Для профилактики остеопороза в молодом возрасте полезны аэробика, бег трусцой, ходьба пешком, физические упражнения. Все это стимулирует образование костной ткани и уменьшает риск развития переломов. Для людей старшего возраста достаточная ФА, ходьба и упражнения с весом своего тела могут улучшить координацию, что поможет предотвратить падения и переломы.

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

Литература/References

1. Globalization, diets and noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization, 2002 <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241590416.pdf>. (22 June 2021).
2. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131. doi:10.1186/s12916-017-0901-x.
3. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
4. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-72. doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
5. Drapkina OM, Drozdova LYu, Kalinina AM, et al. Organization of preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population: guidelines. Izdanie 2-e. M.: FGBU "NMIC TPM" Minzdrava Rossii, 2020. p. 232. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2020. с. 232. ISBN: 978-5-6043991-1-8. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/08/org_prov_prof_med.pdf
6. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, et al. Lifetime health and economic benefits of weight loss among obese persons. *Am J Public Health*. 1999;89(10):1536-42. doi:10.2105/ajph.89.10.1536.
7. Kenkel DS, Manning W. Economic evaluation of nutrition policy. Or there's no such thing as a free lunch. *Food policy*. 1999;24:145-62. doi:10.1016/S0306-9192(99)00019-6.
8. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):559S-69. doi:10.1093/ajcn/78.3.559S.
9. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Third Expert Report Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. (23 April 2021).
10. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):341-54. doi:10.1093/ajcn.81.2.341.
11. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2013. ISBN: 978-92-4-150623-6. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>.
12. Hu D, Huang J, Wang Y, et al. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(6):1613-9. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004836.
13. Mithrshahi S, Dobson AJ, Mishra GD. Fruit and vegetable consumption and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-age women: results from the Australian longitudinal study on women's health. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(5):585-91. doi:10.1038/ejcn.2014.222.
14. Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):256-69. doi:10.3945/ajcn.113.076109.
15. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1462-73. doi:10.3945/ajcn.117.153148.
16. Zurbau A, Au-Yeung F, Mejia SB, et al. Relation of Different Fruit and Vegetable Sources With Incident Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017728. doi:10.1161/JAHA.120.017728.
17. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. WHO, 2002, 236 p. ISBN 9241562072. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42510/WHO_2002.pdf?sequence=1.
18. Robertson A, Tirado C, Lobstein T, et al. Food and health in Europe: a new basis for action WHO regional publications. European series. 2004;96. 505 p. (In Russ.) Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. Под редакцией: Robertson A, Tirado C, Lobstein T и др. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия. 2004; 96. 505 с. ISBN: 92-890-4363-6. https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf (24 April 2021).
19. Wei H, Gao Z, Liang R, et al. Whole-grain consumption and the risk of all-cause, CVD and cancer mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2016;116(3):514-25. doi:10.1017/S0007114516001975.
20. Gaesser GA. Whole Grains, Refined Grains, and Cancer Risk: A Systematic Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Nutrients*. 2020;12(12):3756. doi:10.3390/nu12123756.
21. Marventano S, Pulido MI, Sánchez-González C, et al. Legume consumption and CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2017;20(2):245-54. doi:10.1017/S1368980016002299.
22. Vigiouliouk E, Glenn AJ, Nishi SK, et al. Associations between Dietary Pulses Alone or with Other Legumes and Cardiometabolic Disease Outcomes: An Umbrella Review and Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr*. 2019;10(4): 308-19. doi:10.1093/advances/nmz113.
23. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698. doi:10.1136/bmj.e6698.
24. Zhang B, Xiong K, Cai J, Ma A. Fish Consumption and Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(8):2278. doi:10.3390/nu12082278.
25. Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15398-412. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15398.
26. Zhao L-G, Sun J-W, Yang Y, et al. Fish consumption and all-cause mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(2):155-61. doi:10.1038/ejcn.2015.72.
27. Müller H, Kirkhus B, Pedersen JL. Serum cholesterol predictive equations with special emphasis on trans and saturated fatty acids. an analysis from designed controlled studies. *Lipids*. 2001;36(8):783-91. doi:10.1007/s11745-001-0785-6.
28. Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(5):1129-39. doi:10.1093/ajcn/61.4.1129.
29. Renaud S, Lanzmann-Petithory D. Coronary heart disease: dietary links and pathogenesis. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):459-74. doi:10.1079/phn2001134.
30. Puska P. Nutrition and mortality: the Finnish experience. *Acta Cardiol*. 2000;55(4):213-20. doi:10.2143/AC.55.4.2005743.
31. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD011737. doi:10.1002/14651858.CD011737.pub3.

32. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of the Joint WHO / FAO Expert Consultation Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO Technical Report Series; 916). (In Russ.) Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний. Доклад Совместного консультативного совещания экспертов ВОЗ/ФАО Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2003г. (Серия технических докладов ВОЗ, 916) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916_rus.pdf?ua=1. (24 April 2021).
33. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;351:h3978. doi:10.1136/bmj.h3978.
34. Ricci C, Baumgartner J, Zec M, et al. Type of dietary fat intakes in relation to all-cause and cause-specific mortality in US adults: An iso-energetic substitution analysis from the American National Health and Nutrition Examination Survey linked to the US mortality registry. *Br J Nutr*. 2018;119:456-63. doi:10.1017/S0007114517003889.
35. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538-48. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.055.
36. Van Dael P. Role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in human nutrition and health: review of recent studies and recommendations. *Nutr Res Pract*. 2021;15(2):137-59. doi:10.4162/nrp.2021.15.2.137.
37. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.063.
38. Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH, Dyerberg J. n-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. *Public Health Nutr*. 2000;3(1):91-8. doi:10.1017/s1368980000000112.
39. World Health Organization, official site. Questions and answers about the carcinogenicity of red meat and meat products. (In Russ.) Всемирная организация здравоохранения, официальный сайт. Вопросы и ответы о канцерогенности красного мяса и мясной продукции. <http://www.who.int/features/qa/cancer-red-meat/ru/>. (24 June 2021).
40. Nutritional science and clinical nutrition. National guidelines. ed. Tutel'yan VA, Nikitiuk DB. Moscow: GOETAR-Media, 2020. 656 p. (In Russ.) Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2020. 656 с. ISBN: 978-5-9704-5352-0.
41. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*. 2014;348:g3656. doi:10.1136/bmj.g3656.
42. EURODIET Nutrition and Diet for Healthy Lifestyles in Europe: Science and Policy Implications Working Party 1 final report, 2000. p. 21 https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/report01_en.pdf (23 June 2021).
43. WHO, UNICEF. Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem. Geneva, World Health Organization. 2007. ISBN: 9789241593960. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43398/9789241593960_eng.pdf?ua=1. (25 June 2021).
44. Salt reduction and iodine fortification strategies in public health: report of a joint technical meeting convened by the World Health Organization and The George Institute for Global Health in collaboration with the International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders Global Network, Sydney, Australia, March 2013. 36 p. ISBN: 9789241506694. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506694>. (28.07.2021)
45. Alderman MH. Salt, blood pressure, and human health. *Hypertension*. 2000;36(5):890-3. doi:10.1161/01.hyp.36.5.890.
46. Perry IJ. Dietary salt intake and cerebrovascular damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000;10(4):229-35.
47. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens*. 2009;23(6):363-84. doi:10.1038/jhh.2008.144.
48. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624-34. doi:10.1056/NEJMoa1304127.
49. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
50. Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization, 2012. ISBN 978 92 4 150483 6. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/110243/retrieve>. (26 April 2021).
51. Selmer RM, Kristiansen IS, Haglerod A, et al. Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(9):697-702. doi:10.1136/jech.54.9.697.
52. Federal Service of State Statistics of the Russian Federation, official website Results of the "Selective observation of the diet of the population". (In Russ.) Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Итоги "Выборочного наблюдения рациона питания населения". https://rosstat.gov.ru/itog_inspect. (24 April 2021).
53. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. on behalf of the the study team ESSE-RF. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
54. Color indication on the labeling of food products in order to inform consumers. Guidelines. MR 2.3.0122-18. Moscow, 2018. (In Russ.) Цветовая индикация на маркировке пищевой продукции в целях информирования потребителей. Методические рекомендации. МР 2.3.0122-18. Москва, 2018. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10127. (24 June 2021).
55. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(11):1011-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627.
56. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. Washington, DC: AICR; 2007. ISBN: 978-0-9722522-2-5. <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf>.
57. Elia M, Cummings JH. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(1):40-74. doi:10.1038/sj.ejcn.1602938.
58. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(1):1-58. doi:10.1159/000335326.

59. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):1084-102. doi:10.3945/ajcn.113.058362.
60. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2477-83. doi:10.2337/dc10-1079.
61. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):274-88. doi:10.1093/ajcn/84.1.274.
62. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health.* 2007;97(4):667-75. doi:10.2105/AJPH.2005.083782.
63. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012;346:e7492. doi:10.1136/bmj.e7492.
64. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):65-79. doi:10.3945/ajcn.113.081521.
65. Moynihan P, Petersen PE. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutr.* 2004;7(1A):201-6. doi:10.1079/phn2003589.
66. Sheiham A, James WP. A reappraisal of the quantitative relationship between sugar intake and dental caries: the need for new criteria for developing goals for sugar intake. *BMC Public Health.* 2014;14:863. doi:10.1186/1471-2458-14-863.
67. Sheiham A, James WP. A new understanding of the relationship between sugars, dental caries and fluoride use: implications for limits on sugars consumption. *Public Health Nutr.* 2014;17(10):2176-84. doi:10.1017/S136898001400113X.
68. Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):569-91. doi:10.1079/phn2001142.
69. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015. ISBN 978 92 4 154902 8. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/668769/retrieve>. (26 April 2021).
70. Buckland G, González CA, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(12):1518-29. doi:10.1093/aje/kwp282.
71. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr.* 2014;5(3):330S-6S. doi:10.3945/an.113.005389.
72. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of Cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1063. doi:10.3390/nu9101063.
73. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2015;18(7):1292-9. doi:10.1017/S1368980014001542.
74. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, et al. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2015;146(4):920-7. doi:10.3945/jn.115.218487.
75. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrila D, et al. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(2):700. doi:10.3390/nu13020700.
76. Olsen A, Egeberg R, Halkjær J, et al. Healthy aspects of the Nordic diet are related to lower total mortality. *J Nutr.* 2011;141(4):639-44. doi:10.3945/jn.110.131375.
77. Lacoppidan SA, Kyrø C, Loft S, et al. Adherence to a Healthy Nordic Food Index Is Associated with a Lower Risk of Type-2 Diabetes-The Danish Diet, Cancer and Health Cohort Study. *Nutrients.* 2015;7(10):8633-44. doi:10.3390/nu7105418.
78. Hansen CP, Overvad K, Kyrø C, et al. Adherence to a Healthy Nordic Diet and Risk of Stroke: A Danish Cohort Study. *Stroke.* 2017;48(2):259-64. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015019.
79. Tertsunen HM, Hantunen S, Tuomainen TP, Virtanen JK. Healthy Nordic diet and risk of disease death among men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Eur J Nutr.* 2020;59(8):3545-53. doi:10.1007/s00394-020-02188-2.
80. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, et al. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med.* 2011;269(2):150-9. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x.
81. World Health Organization. Regional Office for Europe. Healthy nutrition: plan of action to develop regional programmes in the Russian Federation. Report on a meeting, Arkhangelsk, Russian Federation, 10-20 September 2000. Copenhagen: WNO; 2001. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108427/E73183.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. (24 June 2021).
82. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Methodological recommendations. MP 2.3.1.2432-08. M: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. p. 36. (In Russ.) Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МП 2.3.1.2432-08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 36 с. https://www.rospotrebnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=mr-2.3.1.2432_08.doc&goto=/upload/iblock/3ba/mr-2.3.1.2432_08.doc. (22 June 2021).
83. World Health Organization. Official site. Healthy eating. (In Russ.) Всемирная Организация Здравоохранения. Официальный сайт. Здоровое питание. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. (22 June 2021).
84. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation 10-14 November 2008 Geneva. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010. ISBN: 978-92-5-106733-8. http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/nutrition/docs/requirements/fatsandfattacidsreport.pdf.
85. Nishida C, Uauy R. WHO scientific update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(2):1-4. doi:10.1038/ejcn.2009.13.
86. Guidelines: Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2018, p. 103. https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/666752/files/Draft%20WHO%20SFA-TFA%20guidelines_04052018%20Public%20Consultation.pdf (23 June 2021).
87. REPLACE: An action package to eliminate industrially produced trans-fatty acids. WHO/NMH/NHD/18.4. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331301?show=full>. (23 June 2021).
88. Karamnova NS, Izmailova OV, Kalinina AM. Diet counseling for young people: assessment and correction of eating habits. *Cardiosomatics.* 2018;9(3):10-6. (In Russ.) Карамнова Н. С., Измайлова О. В., Калинина А. М. Консультирование по питанию лиц молодого возраста: оценка и коррекция пищевых

- привычек. CardioСоматика. 2018;9(3):10-6. doi:10.26442/2221-7185_2018.3.10-16.
89. Global Burden of Disease: regional publication. Institute for Health Metrics and Evaluation, Human Development Network, The World Bank. Seattle, WA: IHME, 2013. (In Russ.) Глобальное бремя болезней: региональное издание для Европы и Центральной Азии Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. Seattle, WA: IHME, 2013. ISBN: 978-0-9894752-5-9. http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf (25 June 2021).
90. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
91. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendation. Russian Journal of Cardiology 2018;(6):1-123. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):1-123. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
92. Global plan of action for non-communicable disease prevention and management by 2013-2020. WHO, Geneva, 2014; p. 49. (In Russ.) Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020. ВОЗ, Женева, 2014; 114 с. ISBN: 978-92-4-450623-3. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
93. Micha R, Shulkin ML, Penalvo JL, et al. Etiologic effects and optimal intakes of foods and nutrients for risk of cardiovascular diseases and diabetes: systematic reviews and meta-analyses from the Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). PLoS One. 2017;12(4):e0175149. doi:10.1371/journal.pone.0175149.
94. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD004937. doi:10.1002/14651858.CD004937.pub2.
95. Kazi DS, Bibbins-Domingo K. Accurately Predicting Cardiovascular Risk-and Acting on It. Ann Intern Med. 2020;172(1):61-2. doi:10.7326/M19-3662.
96. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. Hypertension. 2001;38:155-8. doi:10.1161/01.HYP.38.2.155.
97. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull. 1994;50(2):272-98. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072892.
98. Kobalava ZHD, Villeval'de SV, Troickaya EA. Salt consumption and AH: have we base for position changing? Kardiologiya. 2013;10:75-8. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевалъде С. В., Троицкая Е. А. Потребление поваренной соли и АГ: есть ли основание для смены позиции? Кардиология. 2013;10:75-8.
99. Balanova YuA, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Correlation of excess salt intake identified by the survey with urine sodium level and blood pressure: data of ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3791. (In Russ.) Баланова Ю. А., Куценко В. А., Шальнова С. А. и др. Взаимосвязь избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением (результаты исследования ЭССЕ). Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3791. doi:10.15829/1560-4071-2020-3791.
100. Tutel'yan VA, Vyalkov AI, Razumov AN, et al. Science base of healthy nutrition. M.: "Panorama", 2010. p. 810. (In Russ.). Тутельян В. А., Вялков А. И., Разумов А. Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Издательский дом "Панорама", 2010. 816 с. ISBN: 978-5-86472-224-4.
101. Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2010;16(1):93-103. (In Russ.) Цветкова М. В., Хирманов В. Н., Зыбина Н. Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):93-103. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103.
102. Engler MM. Role of Dietary Omega-3 Fatty Acids in Hypertension. Ann Nurs Pract. 2017;4(1):1077.
103. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;1;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
104. Seriki AS. Salt, Glucose, and Hypertension: Interactions, Benefits and Risk. J Cardiol Cardiovasc Ther. 2017;4(2):555634. doi:10.19080/JOCCT.2017.04.555634.
105. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;134(22):e505-29. doi:10.1161/CIR.0000000000000462.
106. Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, et al. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: an observational prospective study. Eur J Med Res. 2017;22(1):43. doi:10.1186/s40001-017-0286-5.
107. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J. 2008;29(24):2959-71. doi:10.1093/eurheartj/ehn387.
108. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. J Hypertens. 2012;30(6):1047-55. doi:10.1097/HJH.0b013e3283537347.
109. Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on BP: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2001;38:1112-7. doi:10.1161/hy1101.093424.
110. Ostroumova OD, Saperova EV. Alcohol and arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(1):79-82. (In Russ.) Остроумова О. Д., Саперова Е. В. Алкоголь и артериальная гипертензия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):79-82. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-1-79-82.
111. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, et al. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. Diabetes Care. 2009;32(8):1531-5. doi:10.2337/dc09-0149.
112. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. J Hypertens. 2012;30(7):1277-88. doi:10.1097/HJH.0b013e3283544669.

113. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;53(6):404-11. doi:10.1016/j.pcad.2011.03.006.
114. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, et al. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
115. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O'Keefe JH. The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(5):464-72. doi:10.1016/j.pcad.2015.11.006.
116. DASH ranked Best Diet Overall for eighth year in a row by U.S. News and World Report". National Institutes of Health (NIH). 2018. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/dash-ranked-best-diet-overall-eighth-year-row-us-news-world-report>. (22 June 2021).
117. Kontsevaya A, Shalnova S, Deev A, et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts.* 2019;12(1):103-14. doi:10.1159/000493885.
118. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. the results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
119. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.* 2000;88(4):1321-6. doi:10.1152/jappl.2000.88.4.1321.
120. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA.* 2003;289(2):187-93. doi:10.1001/jama.289.2.187.
121. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
122. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan G. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
123. Bloch MJ. Recent data from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demonstrates no improvement in U.S. blood pressure control rates. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12:3-4. doi:10.1016/j.jash.2017.11.003.
124. Bondarenko IZ, Shpagina OV. The pathogenic basis for the development of cardiovascular disease in obesity: difficulties of diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism.* 2015;12(4):47-51. (In Russ.) Бондаренко И.З., Шпагина О.В. Патогенетические основы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Трудности диагностики и лечения. Ожирение и метаболизм. 2015;12(4):47-51. doi:10.14341/omet2015447-51.
125. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129:102-38. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
126. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *AM J Clin Nutr.* 2014;99:875-90. doi:10.3945/ajcn.113.068122.
127. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity — definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(6):693-700. doi:10.1097/MCO.0b013e328312c37d.
128. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;4(132):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(132):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
129. Fong M, Caterson ID, Madigan CD. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2017;118(8):616-28. doi:10.1017/S0007114517002550.
130. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
131. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
132. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-6. doi:10.2337/dc10-2415.
133. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-8. doi:10.1093/ajcn/56.2.320.
134. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med.* 2014;15(3):329-35. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.786.
135. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2014;15(3):169-82. doi:10.1111/obr.12113.
136. World Health Organization. Raised cholesterol. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236>. (28 June 2021).
137. Kota SK, Jammula S, Kota SK, et al. Nutraceuticals in dyslipidemia management. *J Med Nutr Nutraceut.* 2013;2(1):26-40. doi:10.4103/2278-019X.105328.
138. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97. doi:10.1001/jama.2016.13985.
139. Davidson MH, Toth PP, Maki KC. *Therapeutic Lipidology, Contemporary Cardiology, Springer Nature Switzerland AG* 2021:415-689. ISBN: 978-3-030-56514-5.
140. Sullivan DR, Lewis B. A classification of lipoprotein disorders: implications for clinical management. *Clin Lipidol.* 2011;6:327-38. doi:10.1136/jcp.s1-5.1.26.

141. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
142. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *JACC*. 2018;25709. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
143. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
144. Ferraro RA, Fischer NM, Xun H, Michos ED. Nutrition and physical activity recommendations from the United States and European cardiovascular guidelines: a comparative review. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(5):508-16. doi:10.1097/hco.0000000000000763.
145. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the Omni Heart randomized trial. *JAMA*. 2005;294(19):2455-64. doi:10.1001/jama.294.19.2455.
146. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
147. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(Suppl 2):S22-33. doi:10.1038/sj.ejcn.1602976.
148. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1601-13. doi:10.1056/NEJMr054035.
149. Hunter JE. Dietary trans-Fatty Acids: Review of Recent Human Studies and Food Industry Responses. *Lipids*. 2006;41:967-92. doi:10.1007/s11745-006-5049-y.
150. Uauy R, Aro A, Clarke R, et al. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(S2):S68-S75. doi:10.1038/ejcn.2009.15.
151. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112(2):214-9. doi:10.1017/S0007114514000750.
152. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):S1-122.e1. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.002.
153. Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: Phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr*. 2006;99(2):447-8. doi:10.1017/bjn20061862.
154. Dumolt JH, Rideout TC. The lipid-lowering effects and associated mechanisms of dietary phytosterol supplementation. *Curr Pharm Des*. 2017;23(34):5077-85. doi:10.2174/1381612823666170725142337.
155. Ras RT, Van Der Schouw YT, Trautwein EA, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1067-75. doi:10.1177/2047487314554864.
156. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42. doi:10.1093/ajcn/69.1.30.
157. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, et al. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1413-21. doi:10.3945/ajcn.114.086108.
158. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, et al. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):7-16. doi:10.1093/ajcn/nqy273.
159. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004.
160. Poobalan A, Aucott L, Smith WCS, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes — a systematic review. *Obes Rev*. 2004;5(1):43-50. doi:10.1111/j.1467-789x.2004.00127.x.
161. McCain M, Sikand G, Johnson EQ, et al. The effectiveness of medical nutrition therapy delivered by registered dietitians for disorders of lipid metabolism: a call for further research. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(2):233-9. doi:10.1016/j.jada.2007.10.041.
162. Sikand G, Cole RE, Handu D, et al. Clinical and cost benefits of medical nutrition therapy by registered dietitian nutritionists for management of dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1113-22. doi:10.1016/j.jacl.2018.06.016.
163. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319:1523-8. doi:10.1136/bmj.319.7224.1523.
164. NIH NIAA. What is a standard drink? <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink>. (28 June 2021).
165. Maki KC, Palacios OM, Lindner E, et al. Replacement of refined starches and added sugars with egg protein and unsaturated fats increases insulin sensitivity and lowers triglycerides in overweight or obese adults with elevated triglycerides. *J Nutr*. 2017;147(7):1267-74. doi:10.3945/jn.117.248641.
166. Steele EM, Baraldi LG, Da Costa Louzada ML, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e009892. doi:10.1136/bmjopen-2015-009892.
167. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-69. doi:10.1016/j.jacl.2015.02.003.
168. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2018;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
169. Arnett D, Blumenthal RS, Albert M, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;26029. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
170. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, et al. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the action for health in diabetes (look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1345-55. doi:10.2337/dc16-0509.
171. Roussel MA, Kris-Etherton P. Effects of lifestyle interventions on high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Lipidol*. 2007;1(1):65-73. doi:10.1016/j.jacl.2007.02.005.

172. Gomez-Delgado F, Katsiki N, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P. Dietary habits, lipoprotein metabolism and cardiovascular disease: From individual foods to dietary patterns. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(10):1651-69. doi:10.1080/10408398.2020.1764487.
173. Camargo A, Rangel-Zuñiga OA, Haro C, et al. Olive oil phenolic compounds decrease the postprandial inflammatory response by reducing postprandial plasma lipopolysaccharide levels. *Food Chem*. 2014;162:161-71. doi:10.1016/j.foodchem.2014.04.047.
174. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J*. 2016;177:42-50. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.011.
175. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003;289(16):2083-93. doi:10.1001/jama.289.16.2083.
176. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;306(8):831-9. doi:10.1001/jama.2011.1202.
177. Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of plant-based diets on plasma lipids. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):947-56. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.032.
178. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, et al. Nordic nutrition recommendations — integrating nutrition and physical activity. *Food and Nutrition Research*. 2004;48(4):178-87. doi:10.1080/1102680410003794.
179. Tay J, Brinkworth GD, Noakes M, et al. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *JACC*. 2008;51(1):59-67. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.050.
180. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1689-93. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
181. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014;9(6):e98611. doi:10.1371/journal.pone.0098611.
182. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):33-50. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.001.
183. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151.
184. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1529-34. doi:10.1080/03007995.2019.1601455.
185. Sallar A, Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(10):889-96. doi:10.1177/1535370220915644.
186. Kovrigina MN, Poddubskaja EA, Mardanov BU, et al. Early carbohydrate metabolism disorders in cardiovascular practice: diagnosis and treatment: guidebook. Ed. by M.N. Mamedov. M.: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 2017. p. 108. (In Russ.) Ковригина М.Н., Поддубская Е.А., Марданов Б.У. и др. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение: пособие. Под ред. М.Н. Мамедова. М.: ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 2017. с. 108. doi:10.17116/profmed2017posob01.
187. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. (In Russ.) Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V и др. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
188. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 24 2021).
189. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf (June 14 2021).
190. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):13-28. doi:10.2337/dc19-S002.
191. Blaak EE, Antoine JM, Benton D, et al. Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes Rev*. 2012;13(10):923-84. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01011.x.
192. Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA_{1c} 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55. doi:10.1016/S0140-6736(11)60472-8.
193. Sievert K, Lawrence M, Naika A, et al. Processed Foods and Nutrition Transition in the Pacific: Regional Trends, Patterns and Food System Drivers. *Nutrients*. 2019;11(6):1328. doi:10.3390/nu11061328.
194. Tutelyan VA, Sharafetdinov KhKh, Kochetkova AA, et al. Theoretical and practical aspects of dietary therapy at type 2 diabetes mellitus. Monography. M.: Biblio-Globus, 2016. p. 243. (In Russ.) Тутьян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Кочеткова А.А. и др. Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. Монография. М.: Библио-Глобус, 2016. 243 с. doi:10.18334/9785990927896.
195. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A. Ju. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019; 22(1S1):1-144. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ Клинические рекомендации под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144. doi:10.14341/DM221S1.
196. Russell WR, Baka A, Björck I, et al. Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(4):541-90. doi:10.1080/10408398.2013.792772.
197. Therapeutic feeding: modern approaches to standardization diet therapy. Second edition, revised and expanded. Edited by Tutel'yan VA, Gapparov MMG, Kaganov BS, et al. Moscow: Dynasty, 2010. 302 p. (In Russ.) Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии. 2-е изд., перераб. и доп./под ред. Тутельяна В.А., Гаппарова М.М.Г., Каганова Б.С. и др. М.: Династия, 2010. 302 с. ISBN: 978-5-98125-074-3.

198. Maksimov SA, Shalnova SA, BalanovaYA, et al. Hyperuricemia versus lifestyle in men and women of the Russian Federation population. ROMJ. 2020;9:214. doi:10.15275/rusomj.2020.0214.
199. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol. 2016;8-14. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
200. Valsaraj R, Singh AK, Gangopadhyay KK, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes and Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(2):93-100. doi:10.1016/j.dsx.2020.01.007.
201. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. Br Med J. 1973;1(5851):449-51. doi:10.1136/bmj.1.5851.449.
202. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283(18):2404-10.
203. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(4):581-604. doi:10.1016/j.rdc.2014.07.002.
204. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1431-46. doi:10.1002/acr.21772.
205. Zyкова SN, Storhaug HM, Toft I, et al. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. Nutr J. 2015;14:49. doi:10.1186/s12937-015-0032-1.
206. Baranovsky AY. Clinical nutrition. A guideline (5th edition). SPb.: Peter, 2018. p. 1024. (In Russ.) Барановский А.Ю. Диетология. Руководство (5-е издание). СПб.: Питер. 2018. 1024 с. ISBN: 978-5-4461-0987-6.
207. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, et al. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. Biol Pharm Bull. 2014;37(5):709-21. doi:10.1248/bpb.b13-00967.
208. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. JAMA. 2010;304:2270-8. doi:10.1001/jama.2010.1638.
209. Nakagawa T, Lanaspas MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. Rheumatology. 2019;58:1133-41. doi:10.1093/rheumatology/kez128.
210. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet. 2004;363(9417):1277-81. doi:10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
211. Hafez RM, Abdel-Rahman TM, Naguib RM. Uric acid in plants and microorganisms: Biological applications and genetics — A review. J Adv Res. 2017;475-86. doi:10.1016/j.jare.2017.05.003.
212. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медикосоциальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
213. Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of endocrinology. 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl201763392-426.
214. Ogloblin NA, Spirichev VB, Baturin AK. About the consumption of calcium by the population of Russia with food. Voprosy Pitaniya (Problems of nutrition). 2005;5:14-7. (In Russ.) Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания. 2005;5:14-7.
215. Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. Social program "osteoscreening russia" at work. Farmateka. 2012;6:14-7. (In Russ.) Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа "Остеоскрининг Россия" в действии. Фарматека. 2012;6:14-7.
216. Shilin DE. Calcium deficiency and other risk factors for osteoporotic fractures according to the FRAX criteria (WHO, 2008) in the population of Russia and Kazakhstan: preliminary results of an international pilot project. Therapeutic bulletin. 2010;2:40-1. (In Russ.) Шилин Д.Е. Дефицит кальция и другие факторы риска остеопоротических переломов по критериям FRAX (ВОЗ, 2008) у населения России и Казахстана: предварительные результаты международного пилотного проекта. Терапевтический вестник. 2010;2:40-1.
217. Osteoporosis: diagnostics, prevention and treatment: clinical recommendations. Ed. by L.I. Benevolenskaya, O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 176 p. (In Russ.) Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 176 с. ISBN: 978-5-9704-0682-3.
218. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in adults and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis. Ed. by O.M. Lesnyak. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. p. 94. (In Russ.) Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 94. ISBN: 978-5-9704-3679-0.
219. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, et al. Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin d deficiency in adults. Problems of endocrinology. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84. doi:10.14341/probl201662460-84.
220. Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toropectsova NV, et al. Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in the adult population of Russia and patients with homeoporosis (based on the materials of the prepared clinical recommendations). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):403-8. (In Russ.) Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):403-8. doi:10.14412/1995-4484-2015-403-408.
221. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) # 142: Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. January 2021. www.sign.ac.uk. (24 June 2021).
222. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 9th edition. July 2017. www.icsi.org. (24 June 2021).

223. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2020 update. *EndocrPract*. 2020;26(1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
224. Chemical composition of food products used in the Russian Federation. (In Russ.) Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации. <https://web.ion.ru>. (24 June 2021).
225. Skripnikova IA, Gur'ev AV. Microelements in the prevention of osteoporosis: focus on silicon. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(2):36-40. (In Russ.) Скрипникова И.А., Гурьев А.В. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;17(2):36-40. doi:10.14341/osteo2014236-40.
226. Nutritional aspects of osteoporosis. Edited by Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney R.P. Academic Press 2001. pp 263-268, 273-281, 295-302. ISBN-10: 0121417034, ISBN-13: 9780121417031.
227. Dydykina IS, Dydykina PS, Alekseyeva OG. Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. Effective pharmacotherapy. 2013;38:42-9. (In Russ.) Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 2013;38:42-9.
228. Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA. Calcium and its synergists in supporting the structure of connective and bone tissue. *Lechaschi Vrach J*. 2014;5:69. (In Russ.) Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач*. 2014;5:69.
229. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.021.
230. Drozdova LYu, Ivanova ES, Lischenko OV. Modern approaches for conducting motivational counseling for correction of the risk factors and adherence improving: literature review. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):101-6. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Лищенко О.В. Современные подходы к мотивационному консультированию с целью коррекции факторов риска и повышения приверженности: обзор литературы. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):101-6. doi:10.17116/profmed201922021101.
231. Spaeth M, Bleich S, Hillemacher T. Motivational interviewing with alcohol-dependent patients. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2017;85(9):549-65. doi:10.1055/s-0043-115216.
232. Stonerock GL, Blumenthal JA. Role of Counseling to Promote Adherence in Healthy Lifestyle Medicine: Strategies to Improve Exercise Adherence and Enhance Physical Activity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(5):455-62. doi:10.1016/j.pcad.2016.09.003.
233. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 2018;320(23):2461-73. doi:10.1001/jama.2018.19271.
234. Miller WR, Rollnik S. Motivational counseling: how to help people change. М.: ООО "Издательство "Е"; 730 стр. 2017. (In Russ.) Миллер В.М., Роллник С. Мотивационное консультирование: как помочь людям измениться. Москва: ООО "Издательство "Е". 2017. 730 p. ISBN: 978-5-699-90009-1.
235. Lundahl B, Droubay BA, Burke B, et al. Motivational interviewing adherence tools: A scoping review investigating content validity. *Patient Educ Couns*. 2019;102(12):2145-55. doi:10.1016/j.pec.2019.07.003.
236. Magill M, Apodaca TR, Borsari B, et al. A meta-analysis of motivational interviewing process: Technical, relational, and conditional process models of change. *J Consult Clin Psychol*. 2018;86(2):140-57. doi:10.1037/ccp0000250.
237. Gill I, Oster C, Lawn S. Assessing competence in health professionals' use of motivational interviewing: A systematic review of training and supervision tools. *Patient Educ Couns*. 2020;103(3):473-83. doi:10.1016/j.pec.2019.09.021.
238. Tanaka K, Sasai H, Wakaba K, et al. Professional dietary coaching within a group chat using a smartphone application for weight loss: a randomized controlled trial. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:339-47. doi:10.2147/JMDH.S165422.
239. Napolitano MA, Hayes S, Bennett GG, et al. Using Facebook and text messaging to deliver a weight loss program to college students. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):25-31. doi:10.1002/oby.20232.
240. Manzoni GM, Cesa GL, Bacchetta M, et al. Virtual Reality-Enhanced Cognitive-Behavioral Therapy for Morbid Obesity: A Randomized Controlled Study with 1 Year Follow-Up. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2016;19(2):134-40. doi:10.1089/cyber.2015.0208.
241. Apiñaniz A, Cobos-Campos R, Sáez de Lafuente-Morínigo A, et al. Effectiveness of randomized controlled trial of a mobile app to promote healthy lifestyle in obese and overweight patients. *Fam Pract*. 2019;36(6):699-705. doi:10.1093/fampra/cmz020.
242. Thomas JG, Raynor HA, Bond DS, et al. Weight loss and frequency of body-weight self-monitoring in an online commercial weight management program with and without a cellular-connected 'smart' scale: a randomized pilot study. *Obes Sci Pract*. 2017;3(4):365-72. doi:10.1002/osp4.132.
243. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(1):129-47. doi:10.1016/j.jand.2015.10.031.
244. Logan AG. Transforming hypertension management using mobile health technology for telemonitoring and self-care support. *Can J Cardiol*. 2013;29(5):579-85. doi:10.1016/j.cjca.2013.02.024.
245. Azar KM, Lesser LI, Laing BY, et al. Mobile applications for weight management: theory-based content analysis. *Am J Prev Med*. 2013;45(5):583-89. doi:10.1016/j.amepre.2013.07.005.
246. Norman GJ, Zabinski MF, Adams MA, et al. A review of eHealth interventions for physical activity and dietary behavior change. *Am J Prev Med*. 2007;33(4):336-45. doi:10.1016/j.amepre.2007.05.007.
247. Liu F, Kong X, Cao J, et al. Mobile phone intervention and weight loss among overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Epidemiol*. 2015;181(5):337-48. doi:10.1093/aje/kwu260.
248. Zhao J, Freeman B, Li M. Can Mobile Phone Apps Influence People's Health Behavior Change? An Evidence Review. *J Med Internet Res*. 2016;18(11):e287. doi:10.2196/jmir.5692.
249. Semper HM, Povey R, Clark-Carter D. A systematic review of the effectiveness of smartphone applications that encourage dietary self-regulatory strategies for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev*. 2016;17(9):895-906. doi:10.1111/obr.12428.
250. Aguilar-Martínez A, Solé-Sedeño JM, Mancebo-Moreno G, et al. Use of mobile phones as a tool for weight loss: a systematic review. *J Telemed Telecare*. 2014;20(6):339-49. doi:10.1177/1357633X14537777.

251. Bardus M, Smith JR, Samaha L, Abraham C. Mobile Phone and Web 2.0 Technologies for Weight Management: A Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2015;17(11):e259. doi:10.2196/jmir.5129.
252. Mateo GF, Granado-Font E, Ferré-Grau C, Montaña-Carreras X. Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2015;17(11):e253. doi:10.2196/jmir.4836.
253. Hartman SJ, Nelson SH, Cadmus-Bertram LA, et al. Technology- and Phone-Based Weight Loss Intervention: Pilot RCT in Women at Elevated Breast Cancer Risk. *Am J Prev Med*. 2016;51(5):714-21. doi:10.1016/j.amepre.2016.06.024.
254. Ipjian ML, Johnston CS. Smartphone technology facilitates dietary change in healthy adults. *Nutrition*. 2017;33:343-7. doi:10.1016/j.nut.2016.08.003.
255. Laing BY, Mangione CM, Tseng CH, et al. Effectiveness of a smartphone application for weight loss compared with usual care in overweight primary care patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(10 Suppl):S5-12. doi:10.7326/M13-3005.
256. Jospe MR, Roy M, Brown RC, et al. The Effect of Different Types of Monitoring Strategies on Weight Loss: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(9):1490-8. doi:10.1002/oby.21898.
257. Bhattarai N, Prevost AT, Wright AJ, et al. Effectiveness of interventions to promote healthy diet in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Public Health*. 2013;13:1203. doi:10.1186/1471-2458-13-1203.
258. Canuto R, Garcez A, de Souza RV, et al. Nutritional intervention strategies for the management of overweight and obesity in primary health care: A systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;20(3):e13143. doi:10.1111/obr.13143.
259. Casas-Agustench P, Megías-Rangil I, Babio N. Economic benefit of dietetic-nutritional treatment in the multidisciplinary primary care team. *Nutr Hosp*. 2020;37(4):863-74. doi:10.20960/nh.03025.
260. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Effect of Web-based lifestyle modification on weight control: a meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):675-85. doi:10.1038/ijo.2011.121.
261. Thilsing T, Sonderlund AL, Sondergaard J, et al. Changes in Health-Risk Behavior, Body Mass Index, Mental Well-Being, and Risk Status Following Participation in a Stepwise Web-Based and Face-to-Face Intervention for Prevention of Lifestyle-Related Diseases: Nonrandomized Follow-Up Cohort Study JMIR. *Public Health Surveill* 2020;6(3):e16083. doi:10.2196/16083.
262. Duan Y, Shang B, Liang W, et al. Effects of eHealth-Based Multiple Health Behavior Change Interventions on Physical Activity, Healthy Diet, and Weight in People With Noncommunicable Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021;23(2):e23786. doi:10.2196/23786.

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Единственный ПОАК, который
приводил 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 тромбоэмболии у пациентов после планового эндотрипозирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неконтролируемой 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; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавнее 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. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани плазменного яблока),

кровооттек, 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 водной декстрозе, яблочном соке или поро) и немедленно проглотить. 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 поро 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 нагрузочной 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 эндотрипозирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотрипозирование 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-020207, ЛП-001475. Подробная 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, доксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS^{3,4}. *** Показатели учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁵.

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-eng-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 BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральный антикоагулянт, НФП – неконтролируемая фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральный антикоагулянт, 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

PF-EU-RUS-1214 04.03.2021