

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

№ 6, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

ЕЩЁ 1357
ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

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

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

[‡] Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

[‡] Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

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

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

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

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

PP-XAR-RU-0434-1

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

Журнал с открытым доступом

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (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
Звёздкина 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 6’2021

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Заведующий редакцией

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

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

e-mail: cardiovasc.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
Zvezdkina 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 6'2021

Editor-In-Chief

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

Deputy Chief Editors

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

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

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

Executive Secretary

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

Editorial Assistant

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Сердечно-сосудистый риск

Смирнова М. Д., Свирида О. Н., Фофанова Т. В.,
Бланкова З. Н., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т.
Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых
осложнений у больных низкого/умеренного риска
с использованием “классических” и “новых”
факторов (по данным десятилетнего наблюдения)

Эпидемиология и профилактика

Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Агишина Т. А.,
Драпкина О. М.
Оценка эффективности законодательных мер
по борьбе с табаком в отношении снижения
госпитальной заболеваемости стенокардией
и инфарктом миокарда в Российской Федерации
и ее 10 субъектах

Реабилитация

Шогенова Л. В., Чыонг Тхи Туэт, Крюкова Н. О.,
Юсупходжаева К. А., Позднякова Д. Д., Ким Т. Г.,
Черняк А. В., Калманова Е. Н., Медведев О. С.,
Куropаткина Т. А., Варфоломеев С. Д.,
Рябokonь А. М., Свитич О. А., Костинов М. П.,
Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Чучалин А. Г.
Ингаляционный водород в реабилитационной
программе медицинских работников, перенесших
COVID-19

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях

Каменская О. В., Клинкова А. С., Логинова И. Ю.,
Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В.
Результаты одноцентрового регистра
реваскуляризации миокарда у больных ишемической
болезнью сердца с острым коронарным синдромом
на фоне пандемии COVID-19

Калыбекова А. Т., Рахмонов С. С., Лукинов В. Л.,
Чернявский А. М.
Качество жизни пациентов с длительно
персистирующей формой фибрилляции
предсердий после хирургической абляции
и одномоментного аортокоронарного
шунтирования

Мнение приглашенного редактора

Родионова Ю. В.
Neighborhood environment — формирование
здоровьесберегающей экосистемы человека

Ким О. Т.
Инфламмейджинг в патогенезе хронических
неинфекционных заболеваний

Обзоры литературы

Кочетков А. И., Клепикова М. В., Остроумова О. Д.
Триметиламин оксид и его возможная роль
в развитии и прогрессировании сердечно-
сосудистых заболеваний

Contents

Address to the readers

Original articles

Cardiovascular risk factors

Smirnova M. D., Svirida O. N., Fofanova T. V.,
Blankova Z. N., Yarovaya E. B., Ageev F. T.
Algorithm for predicting cardiovascular events
in low/moderate risk patients using traditional
and new factors: data from 10-year follow-up study

Epidemiology and prevention

Gambaryan M. G., Kontsevaya A. V., Agishina T. A.,
Drapkina O. M.
Effectiveness of legislative actions against tobacco
smoking regarding the reduction of in-hospital
morbidity of angina pectoris and myocardial infarction
in Russia as a whole and 10 Russian constituent entities

Rehabilitation

Shogenova L. V., Truong Thi Tuet, Kryukova N. O.,
Yusupkhodzhaeva K. A., Pozdnyakova D. D., Kim T. G.,
Chernyak A. V., Kalmanova E. N., Medvedev O. S.,
Kuropatkina T. A., Varfolomeev S. D., Ryabokon A. M.,
Svitich O. A., Kostinov M. P., Kunio Ibaraki,
Hiroki Maehara, Chuchalin A. G.
Hydrogen inhalation in rehabilitation program
of the medical staff recovered from COVID-19

Endovascular coronary interventions

Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu.,
Lomivorotov V. N., Chernyavsky A. M., Lomivorotov V. V.
Single-center register of myocardial revascularization
in patients with coronary artery disease and acute
coronary syndrome in the context of COVID-19
pandemic

Kalybekova A. T., Rakhmonov S. S., Lukinov V. L.,
Chernyavsky A. M.
Quality of life in patients with long-standing
persistent atrial fibrillation after surgical ablation
and simultaneous coronary artery bypass grafting

Opinion of invited editor

Rodionova Yu. V.
Neighborhood environment — formation
of a health-saving human ecosystem

Kim O. T.
Inflammaging in the pathogenesis of chronic
non-communicable diseases

Literature reviews

Kochetkov A. I., Klepikova M. V., Ostroumova O. D.
Trimethylamine oxide and its possible role
in the development and progression of cardiovascular
disease

- Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В.**
Значение сигнального пути “оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат” в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней
- Гусев В. В., Львова О. А., Шамалов Н. А.**
Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Драпкина О. М.**
Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории
- Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.**
Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы
- Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Сприкут А. А., Станкевич Д. И., Поддубская Е. А., Персиянова-Дуброва А. Л.**
Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами
- Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.**
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть II: детский и подростковый периоды
- Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.**
Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание
- Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С.**
Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии
- Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.**
Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть II
- 86** *Kobalava Zh. D., Lazarev P. V.*
Nitric oxide — soluble guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in the pathogenesis of heart failure and search for novel therapeutic targets
- 78** *Gusev V. V., Lvova O. A., Shamalov N. A.*
Problems of selecting an anticoagulant for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation
- 84** *Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M.*
Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area
- 92** *Krivoshapova K. E., Masenko V. L., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L.*
Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues
- 99** *Bubnova M. G., Aronov D. M., Sprikut A. A., Stankevich D. I., Poddubskaya E. A., Persyanova-Dubrova A. L.*
Prehabilitation as an important stage before cardiac surgery
- 107** *Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.*
Life-long prevention of cardiovascular disease. Part II: childhood and adolescence
- 117** *Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M.*
Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder
- 127** *Dzugkoev S. G., Garmash O. Yu., Dzugkoeva F. S.*
Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease
- 134** *Safaryan A. S., Nebieridze D. V.*
Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part II
- 144** *Chernyavskaya T. K., Sobolev K. E., Novikov A. V., Zubkov D. S.*
TOP-10 questions about telemedicine counseling for cardiovascular patients. MONICA experience in 2020



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели,

изучение факторов риска сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний является приоритетным направлением в разработке профилактических программ, направленных на сохранение здоровья граждан России. Особенный вклад в противодействие распространению негативного влияния алкоголя и табакокурения вносят законодательные меры, направленные на ограничение доступности и привлекательности этих двух факторов риска, не только для взрослого населения, но и подрастающего поколения. Здоровый образ жизни формируется и прививается с самого детства.

В статье *Гамбарян М. Г. и соавт.* “Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах” дается оценка ассоциации реализации антитабачных законодательных мер с уровнем госпитальной заболеваемости по поводу инфаркта миокарда и стенокардии, что дает возможность проследить эффективность исполнения антитабачных законодательных мер. Авторы убедительно доказывают, что воплощение в жизнь антитабачного законодательства может привести не только к краткосрочному, но и к более длительному снижению госпитальной заболеваемости и смертности, а также снижению распространения курения среди населения.

Обзорная статья *Анциферовой А. А. и соавт.* “Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории” поднимает еще более уникальную тему, которая кажется перспективной для будущих исследований — каким образом окружающая среда микрорайона проживания, ближайший социальный круг общения и доступность точек продажи алкоголя и табачных изделий оказывают влияние на факторы риска, которым подвергаются жители с самого детства. Разработка комплексной системы оценки



единой профилактической среды с учетом известных факторов риска в каждом регионе, с которыми повседневно сталкивается каждый отдельный человек, является перспективным направлением развития профилактики и укрепления здоровья.

Нашим читателям также будут интересны вопросы прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого/умеренного риска с использованием комплекса “классических” и “новых” факторов (*Смирнова М. Д. и соавт.*), вопросы преабилитации перед кардиохирургическими вмешательствами (*Бубнова М. Г. и соавт.*), использование ингаляционного водорода — нового метода реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции (*Шогенова Л. В. и соавт.*), опыт телемедицинского консультирования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (*Чернявская Т. К. и соавт.*).

В целом этот номер представляет читателям много новых направлений, по которым сейчас ведутся российские исследования, и в будущем вопросы, поднятые на страницах журнала, приобретут огромную практическую значимость.

Приятного чтения,

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

Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого/умеренного риска с использованием “классических” и “новых” факторов (по данным десятилетнего наблюдения)

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

¹ФГБУ “Научный медицинский исследовательский центр Кардиологии” Минздрава России. Москва;

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

Цель. Создание усовершенствованного алгоритма оценки вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных низкого/умеренного риска с использованием комплекса “классических” и “новых” факторов.

Материал и методы. В работу включено 700 больных с риском по SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) <5%, обследованных в 2009-2010 гг. Помимо стандартного обследования проводились биохимический анализ крови с определением высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), сфигмография. В 2019 г. проведен телефонный обзвон участников для выявления ССО за прошедшее время: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркты миокарда, нестабильная стенокардия, нарушения мозгового кровообращения, реваскуляризация. Отклик — 79,6% (557 человек: 100 мужчин и 457 женщин).

Результаты. ССО были у 48 (8,6%) пациентов. Риск ССО повышает уровень систолического артериального давления (САД) >130 мм рт.ст. — отношение шансов (ОШ) 1,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-3,6), вЧСРБ >2,3 мг/л — ОШ 2,2 (95% ДИ: 1,5-4,1), мочевины >8 ммоль/л — ОШ 5,1 (95% ДИ: 1,2-21,0), кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) >8,05 — ОШ 1,25 (95% ДИ: 1,0-1,6). У пациентов с сочетанием нарушения ≥2 параметров липидного спектра, САД >130 мм рт.ст., вЧСРБ >2,3 мг/л и скорость пульсовой волны >13 м/с вероятность развития ССО (включая смерть по сердечно-сосудистым причинам) увеличивается в 3,55 раз (95% ДИ: 1,32-7,67).

Заключение. Скорость пульсовой волны, CAVI, уровни мочевины, вЧСРБ могут рассматриваться как дополнительные факторы риска развития ССО у больных низкого/умеренного риска, рассчитанного по стандартным шкалам. Сочетания “классических” и “новых” факторов риска демонстрирует кумулятивный эффект.

Ключевые слова: риск сердечно-сосудистых осложнений, высокочувствительный С-реактивный белок, мочевина, сосудистая жесткость, хроническое воспаление.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание НИРАААА-А18-118022290081-0).

Поступила 08/02-2021

Рецензия получена 15/02-2021

Принята к публикации 15/04-2021



Для цитирования: Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Бланкова З.Н., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого/умеренного риска с использованием “классических” и “новых” факторов (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2799. doi:10.15829/1728-8800-2021-2799

Algorithm for predicting cardiovascular events in low/moderate risk patients using traditional and new factors: data from 10-year follow-up study

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

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

Aim. To create an advanced algorithm for predicting cardiovascular events (CVE) in low/moderate risk patients using a complex of traditional and new factors.

Material and methods. The study included 700 patients with Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) <5%, examined in 2009-2010. In addition to standard investigations, blood biochemistry tests, including high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and sphymography were carried.

In 2019, a follow-up phone call was made to participants to identify recent CVEs: cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, stroke, revascularization. The response rate was 79,6% (n=557; men, 100; women, 457).

Results. CVEs were observed in 48 (8,6%) patients. The risk of CVEs increases systolic blood pressure (SBP) >130 mmHg (odds ratio (OR), 1,9 (95% confidence interval (CI), 1,0-3,6)), hsCRP >2,3 mg/L (OR,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: naliya1@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 165-11-39

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

2,2 (95% CI, 1,5-4,1)), urea >8 mmol/L (OR, 5,1 (95% CI, 1,2-21,0)), cardio-ankle vascular index (CAVI) >8,05 (OR, 1,25 (95% CI, 1,0-1,6)). In patients with a combination of ≥ 2 lipid profile abnormalities, SBP >130 mm Hg, hsCRP >2,3 mg/L and pulse wave velocity >13 m/s, the probability of developing CVDs (including cardiovascular death) increases 3,55 times (95% CI, 1,32-7,67).

Conclusion. Levels of pulse wave velocity, CAVI, urea and hsCRP should be considered as additional risk factors for CVD in patients with low/moderate risk, estimated using standard scales. Combinations of traditional and new risk factors demonstrate a cumulative effect.

Keywords: risk of cardiovascular events, high-sensitivity C-reactive protein, urea, vascular stiffness, chronic inflammation.

Relationships and Activities. The work was not supported by grants, as well as noncommercial and commercial organizations. The source of funding was the federal budget (state assignment № N18AAA-A18-118022290081-0).

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

*Corresponding author: naliya1@yandex.ru

Received: 08/02-2021

Revision Received: 15/02-2021

Accepted: 15/04-2021

For citation: Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V., Blankova Z.N., Yarovaya E.B., Ageev F.T. Algorithm for predicting cardiovascular events in low/moderate risk patients using traditional and new factors: data from 10-year follow-up study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2799. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2799

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССО+ — перенесшие ССО, ССО- — не перенесшие ССО, ССС — смерть по сердечно-сосудистым причинам, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, АUC — Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой), CAVI — cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Прогностическая ценность таких “классических” факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) как мужской пол, возраст, наследственная предрасположенность, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), неоднократно доказана и не вызывает сомнений [1]. Однако нередко ССО впервые возникают у лиц с низким или умеренным риском их развития, рассчитанным на основании стандартных шкал, в т.ч. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) — основного, на сегодняшний день, инструмента стратификации риска в странах Европы и Российской Федерации. Это определяет необходимость поиска дополнительных критериев прогнозирования заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, и определения показаний к их активной первичной профилактике у этой категории больных.

Целью исследования было создание усовершенствованного алгоритма оценки вероятности развития ССО у больных низкого и умеренного риска с использованием дополненного комплекса “классических” и “новых” факторов.

Материал и методы

В исследование включено 700 больных (136 мужчин и 564 женщины, средний возраст $51,6 \pm 7,5$ лет) с риском ССО по SCORE <5%, проходивших обследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 2009-2010 гг в рамках “Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа г. Москвы”. В эту программу были включены пациенты 12 поликлиник Западного административного округа г. Москвы, об-

ратившиеся к участковому терапевту по любому поводу и подписавшие информированное согласие. Критериями не включения были сердечная, дыхательная и печеночная недостаточности, хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадий, коллагенозы, онкологические, психические, острые инфекционные и воспалительные заболевания, а также ССЗ, связанные с атеросклерозом — ИБС, клинически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, цереброваскулярная болезнь, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Всем больным перед включением в программу проводили стратификацию риска по шкале SCORE. Для исследования были отобраны из общей базы данных больные с низким и умеренным риском. Пациентам проводили стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение веса и роста с определением индекса массы тела, окружности талии, офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), биохимический анализ крови с определением липидного профиля, концентрации в крови креатинина, мочевины, уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вЧСРБ). Проводился тредмил-тест с целью исключения ИБС.

Жесткость магистральных артерий (аорты и крупных ветвей) измерялась с помощью автоматизированной методики — объемной сфигмографии на приборе VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) определялась “плече-лодыжечным” способом. Кардио-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI (cardio-ankle vascular index) вычислялся автоматически по формуле: $CAVI = 1/k^2 (\ln CAD/ДАД) \times СПВ^2$.

В 2019-2020 гг обзвонили больных для проведения анкетирования с внесением данных о ССО за 2009-2019 гг: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (ССС), фатальные и нефатальные инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда. Данные вносились со слов пациентов или их родственников. Также рассчитывалась

комбинированная конечная точка: ССО=ССС+ОИМ+ОНМК+нестабильная стенокардия+реваскуляризация.

Статистический анализ проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD), при отличии распределения переменной от нормального приводились медиана (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна-Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности 2 $\times$ 2 исследовалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для непрерывных переменных зависимость оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена (при переходе от абсолютных значений переменных к их рангам). Для нахождения отрезной точки по исследуемым показателям применялся ROC-анализ. Отрезная точка соответствовала значению, для которого сумма чувствительности и специфичности составляла единицу. Вычислялась площадь под ROC-кривой — AUC (Area Under the Curve), стандартная ошибка ($S_{\text{ст}}$) и 95% ДИ для AUC, на основе которого оценивалась статистическая значимость

модели. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового критерия. Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ вычислялись с помощью модели бинарной логистической регрессии. Если ДИ не включал единицу, то ОШ считалось статистически значимым. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

ССО у больных низкого/умеренного риска за 10 лет наблюдения

Отклик составил 79,6% (557 человек: 100 мужчин и 457 женщин). На момент включения в исследование возраст больных составлял $51,9 \pm 7,6$ лет. АГ страдали 333 (59,8%) человека. Курили 6% обследованных. Не получали терапию на момент включения в исследование 42,1% пациентов, получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 44,3%, бета-адреноблокаторы — 23,0%, антагонисты кальциевых каналов — 6,4%, диуретики — 24,6%.

Доля больных, перенесших за 10 лет те или иные ССО — смерть, острый коронарный синдром, ОНМК, реваскуляризацию миокарда, составила 8,6% ($n=48$) (рисунок 1). Структура осложнений представлена на рисунке 2. Умерли от сердечно-сосудистых причин 9 человек. В изучаемой группе за годы наблюдения произошло 10 ОИМ, 11 случаев нестабильной стенокардии, 21 ОНМК, выполнено 27 транслюминальных баллонных ангиопластик коронарных артерий, 1 аортокоронарное шунтирование. За истекшие 10 лет в изучаемой группе было 154 госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Доля умерших от несердечных причин 1,6%, госпитализировались по несердечным причинам 11,6% участников исследования. Основные клинко-демографические характеристики больных, перенесших (ССО+) и не перенесших (ССО-) те или иные ССО, представлены в таблице 1.

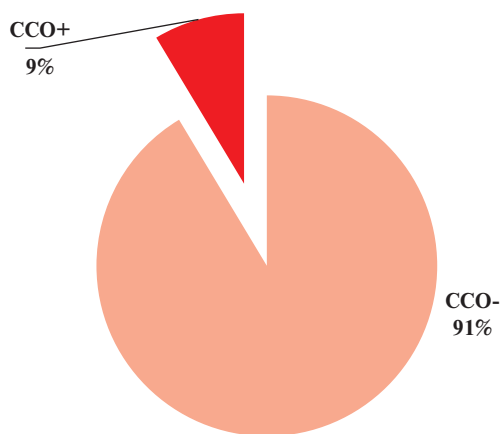


Рис. 1 Больные, перенесшие (ССО+) и не перенесшие (ССО-) ССО по данным 10-летнего наблюдения.

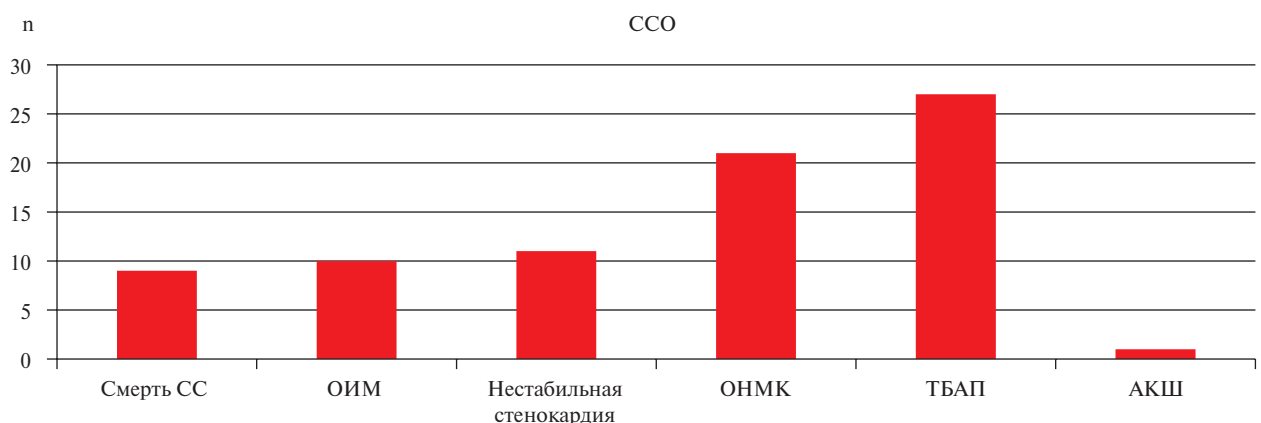


Рис. 2 ССО за 10 лет наблюдения.

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, Смерть СС — смерть по сердечно-сосудистым причинам, ТБАП — транслюминальная баллонная ангиопластика.

Влияние САД на прогноз больных низкого/умеренного риска ССО

В группе ССО+ были статистически значимо выше уровень систолического артериального давления (САД) (таблица 1). Проведен ROC-анализ (рисунок 3), в ходе которого была определена “отрезная точка” уровня САД, соответствующая 130 мм рт.ст. ($AUC=0,596$, $SD=0,029$, 95% ДИ: 0,513-0,679), что свидетельствует об удовлетворительном качестве исследуемой модели. У больных низкого/умеренного риска по SCORE повышение САД >130 мм рт.ст. увеличивает вероятность осложнений на 90% — ОШ 1,9 (95% ДИ: 1,0-3,6).

Влияние уровня вчСРБ и мочевины на прогноз больных низкого/умеренного риска ССО

В группе ССО+ уровень вчСРБ исходно был выше (таблица 1). По результатам ROC-анализа была определена отрезная точка, составившая 2,3 мг/л. У больных низкого/умеренного риска по SCORE уровень вчСРБ $>2,3$ мг/л, по нашим данным, увеличивает вероятность осложнений в 2,2 раза: ОШ 2,2 (95% ДИ: 1,5-4,1). Этот показатель сохранял свое прогностическое значение в логистической модели, включающей пол и наличие/отсутствие АГ.

В группе ССО+ также был достоверно выше уровень мочевины: 5,7 vs 5,2 ммоль/л ($p=0,04$) (таблица 1). Уровень мочевины выше референсных значений (8,0 ммоль/л) был определен у 11 (2%) человек. Доля ССО+ среди них в 5 раз выше — 15,0 vs 3,4% ($p<0,05$). По данным логистического анализа, исходный уровень мочевины >8 ммоль/л увеличивал риск ССО в 5,1 раз: ОШ 5,1 (95% ДИ: 1,2-21,0).

Влияние сосудистой жесткости на прогноз больных низкого/умеренного риска ССО

В группе ССО+ были выше показатели сосудистой жесткости: как СПВ — 13,7 (13,0-14,0) vs 12,7 (12,6-13,1) м/с ($p=0,03$), так и САВИ — 8,6 (7,8-12,2) vs 7,5 (7,5-8,2) м/с ($p=0,04$) — показателя, независимого от уровня АД и характеризующего “истинную” артериальную жесткость. По данным ROC-анализа были определены “отрезные точки”: 13,15 м/с для СПВ и 8,05 для САВИ. Однако СПВ не показала себя независимым предиктором ССО у больных низкого/умеренного риска на 25%: ОШ 1,25 (95% ДИ: 1,0-1,6) для непрерывной переменной. Кроме того, САВИ показал себя независимым предиктором числа ССО в регрессионной модели, включающей возраст, пол, САД, ХС, вчСРБ — $\beta=0,44$ (95% ДИ: 0,02-0,13).

Алгоритмы оценки вероятности развития ССО у больных низкого/умеренного риска ($<5\%$ по SCORE)

С целью разработки алгоритма оценки вероятности развития ССО у больных низкого/умеренного риска мы провели многофакторный анализ предикторов развития ССО у больных с риском по SCORE

Таблица 1

Исходные клиничко-демографические характеристики больных низкого/умеренного риска, перенесших (ССО+) и не перенесших (ССО-) ССО в ходе 10-летнего наблюдения

	ССО+ (n=48)	ССО- (n=507)	p
Возраст, лет	53,1 $\pm$ 6,7	51,7 $\pm$ 7,6	0,54
Мужчины, %	20,9	17,6	0,78
АГ, %	67,4	59,2	0,67
Курящие, %	9,3	6,1	0,23
ИМТ, кг/м ²	27,8 (26,7-30,6)	27,7 (27,9-28,7)	0,89
ОТ, см	88,0 (85,7-96,9)	89,0 (87,8-90,2)	0,65
САД, мм рт.ст.	130,0 (128,8-141,2)	130,0 (127,5-130,2)	0,03
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (78,3-85,9)	80,0 (80,1-81,7)	0,48
ЧСС, уд./мин	71,0 (68,2-71,8)	70,0 (70,7-72,2)	0,39
Общий ХС, ммоль/л	6,2 (5,7-6,4)	6,0 (5,9-6,2)	0,21
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8 (3,3-3,9)	3,7 (3,7-3,8)	0,33
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2-1,6)	1,4 (1,4-1,5)	0,35
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4-2,0)	1,3 (1,5-1,7)	0,15
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,3-5,8)	5,2 (5,3-5,6)	0,23
АСТ, ед.	21,0 (20,2-24,9)	20,0 (21,9-23,8)	0,12
АЛТ, ед.	22,0 (20,9-31,7)	22,0 (24,2-7,8)	0,28
Мочевина, ммоль/л	5,7 (5,1-6,8)	5,2 (5,1-5,5)	0,04
Креатинин, ммоль/л	69,0 (66,4-76,1)	70,0 (70,3-73,3)	0,37
вчСРБ, мг/л	3,0 (2,7-4,7)	2,8 (2,5-3,2)	0,04

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

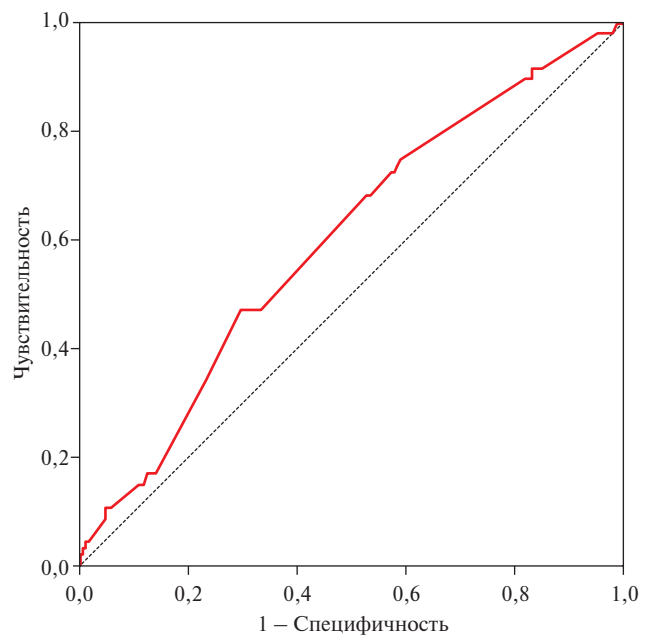


Рис. 3 Рос-кривая модели “САД — ССО”.

$<5\%$. Результаты анализа представлены на рисунке 4. Нарушение у таких пациентов ≥ 2 параметров липидного спектра (ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л и/или ХС

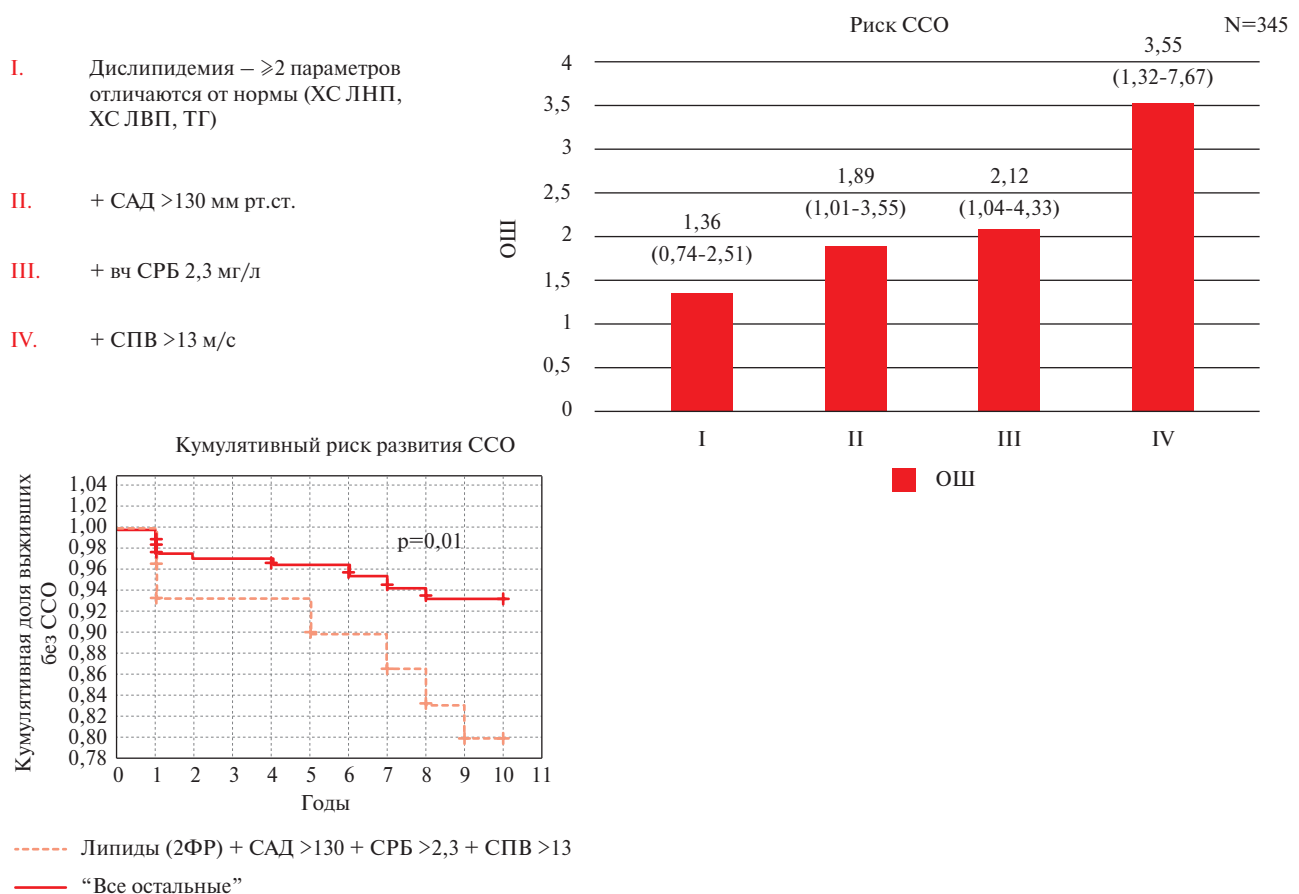


Рис. 4 Алгоритм стратификации риска развития ССО у больных с риском по SCORE <5.

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ОШ — отношение шансов, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска.

ЛВП <0,9 ммоль/л и/или ТГ >1,5 ммоль/л) увеличивало 10-летний риск ССО на 36%, однако было статистически незначимо. При выявлении у пациента с дислипидемией офисного САД, соответствующего критериям “высоконормального” или повышенного (САД >130 мм рт.ст.), риск ССО увеличивается уже достоверно, на 89%: ОШ 1,89 (95% ДИ: 1,01-3,55). Если у этого пациента дополнительно выявляется вчСРБ >2,3 мг/л, его риск становится выше уже в 2,12 раз. У пациентов с сочетанием нарушения ≥ 2 параметров липидного спектра, САД >130 мм рт.ст., вчСРБ >2,3 мг/л и СПВ >13 м/с вероятность развития ССО, включая смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС) увеличивается в 3,55 (95% ДИ: 1,32-7,67) раза.

Обсуждение

Как и предполагалось, число ССО за 10 лет у лиц исходно низкого или умеренного риска было невелико. Однако у ~9% из них все же развились те или иные осложнения. Причем фатальные осложнения произошли у 9 (1,6%) человек. Что же отличало этих больных? Небольшое количество событий не позволяет вычлениить предикторы развития

каждой из конечных точек. Поэтому для повышения статистической мощности было принято решение провести анализ по комбинированной конечной точке (ССО). В малой выборке с ожидаемо небольшим числом конечных точек именно введение комбинации ФР позволяет учесть их совместный вклад в прогноз осложнений ССЗ.

Когорта больных, включенных в исследование, была достаточно однородна по возрасту и показателям липидного профиля. Это объясняет незначительное влияние этих “классических” ФР на прогноз и позволяет сконцентрировать внимание на так называемых “новых” или “дополнительных” ФР. Первичный анализ показал, что развитие ССО ассоциировалось с более высоким уровнем АД на момент включения (“классическим ФР”), а также уровнем мочевины и вчСРБ в плазме крови.

Исходный уровень мочевины >8,0 ммоль/л повышал 10-летний риск ССО более чем в 5 раз. Следует подчеркнуть, что почечная недостаточность (ХБП 4-5 стадий) была критерием не включения больных в исследование. Повышение уровня мочевины у лиц без ХБП в литературе объясняется целым рядом причин: гиповолемией, диетой с из-

быточным содержанием белка, другими метаболическими нарушениями [2]. Описано повышение уровня мочевины, ассоциированное с возрастом, связанное, помимо прочих причин, с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем у пожилых людей [3]. Ряд исследователей рассматривают мочевины как интегральный маркер метаболического статуса. Например, при неалкогольной жировой болезни печени уровень мочевины повышается, что объясняют активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием инсулинорезистентности при этой патологии. Описана корреляция между уровнем общего ХС, ТГ, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и мочевины у больных неалкогольной жировой болезнью печени без АГ и СД 2 типа [4]. В настоящее время уровень мочевины все чаще расценивается как дополнительный ФР ССО, однако подавляющее число работ, подтверждающих этот тезис, было проведено на больных с тяжелой почечной патологией. Например, метаанализ Ostfeld R, et al. (2016) показал, что прирост уровня мочевины на каждый 1 мг/дл сопряжен с увеличением риска реваскуляризации у больных ИБС, причем ассоциации с риском ОИМ и ССС выявлено не было [5]. Работ, изучающих влияние уровня мочевины на риски ССО у больных с нормальной или немного сниженной скоростью клубочковой фильтрации, немного. Так Kirtane AJ, et al. (2005) [6] показали роль мочевины как неблагоприятного прогностического фактора при ОИМ у таких больных. В работе Xie Y, et al. (2018) показано повышение риска развития СД 2 типа при увеличении уровня мочевины (ОШ = 1,15 на каждые 10 мг/дл) независимо от скорости клубочковой фильтрации [7]. Описана ассоциация уровня мочевины с состоянием сосудистой стенки у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза (мужчин >45 лет и женщин >55 лет) [8]. Уровень мочевины >5,3 ммоль/л повышал шанс утолщения комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий в 2,16 раз [8]. Воздействие мочевины на сосудистую стенку может быть опосредовано таким механизмом, как окислительный стресс, что ведет к снижению синтеза оксида азота (NO) и развитию эндотелиальной дисфункции [9]. Также рассматривается прямое повреждающее действие мочевины на эндотелий даже при ее относительно невысокой концентрации в сыворотке крови [10].

Вторым значимым отличием группы ССО+ был более высокий уровень СРБ. Причем, “отрезная точка”, равная 2,3 мг/л, укладывалась в референсные значения (0–5 мг/л), что соответствует представлению об очень небольшом повышении уровня СРБ в ответ на сосудистое воспаление. вЧСРБ, как наиболее доступный в рутинной практике маркер хронического воспаления, показал себя как инте-

гральный ФР ССО в ряде крупных клинических исследований, прогностическая ценность которого приближается к таковой для “классических” ФР. В то же время, ряд авторов считает использование этого параметра для стратификации риска нецелесообразным, а вклад его незначительным [11]. Связано это с тем, что уровень вЧСРБ в плазме крови очень чутко реагирует на множество разнообразных факторов, включая возраст, курение, ожирение, АГ, СД, заболевания соединительной ткани, травмы, инфекции и многое другое, включая межлабораторную вариабельность показателей [1]. Тем не менее, в представленном исследовании этот фактор влиял на прогноз независимо от пола и АГ. В настоящее время большинство экспертов склоняются к мнению, что биомаркеры воспаления, в т.ч. вЧСРБ, целесообразно определять именно у пациентов с умеренным риском ССО [12]. Системное вялотекущее воспаление, по современным представлениям, является общим патогенетическим механизмом большинства связанных с возрастом состояний: метаболических нарушений, СД 2 типа, атеросклероза, ХБП и др.

Больные, впоследствии перенесшие ССО, исходно отличались большей сосудистой жесткостью. Увеличение жесткости сосудистой стенки свидетельствует о ее ремоделировании, свойственном, в первую очередь, больным АГ. Метаанализ подтвердил, что СПВ обладает прогностической ценностью в отношении риска развития ССО, а значит, может использоваться как “дополнительный” ФР [13], особенно у больных порогового риска по стандартным шкалам [1]. В консенсусном документе 2012г по оценке артериальной жесткости в повседневной практике рассмотрен новый метод расчета СПВ (путем умножения 12 м/с на 0,8 с последующим округлением полученной величины). Была рекомендована новая пороговая величина 10 м/с [14]. В 2009г, когда выполнялось настоящее исследование, такой пересчет не проводился. Поэтому “отрезная точка” несколько выше — 13,1 м/с, что в пересчете составляет 10,4 м/с и соответствует современным рекомендациям. СПВ тесно связана с уровнем АД во время исследования и, возможно, поэтому не показала себя независимым предиктором ССО, в отличие от CAVI, характеризующего истинную жесткость артериальной сосудистой стенки, а не степень ее растяжения. Именно CAVI показал себя независимым предиктором ССО в настоящем исследовании.

Для стандартизации стратификации риска ССО у пациентов с риском по SCORE <5% был разработан оригинальный алгоритм, включающий “классические” и “новые” ФР, который позволяет выделить группу больных с более высоким реальным риском, а значит, требующих внимания кардиолога и, возможно, раннего начала медикаментозной профилактики атеросклероза.

Ограничения исследования. Исследование имеет несколько ограничений: прежде всего, это небольшое количество включенных больных; второе ограничение — относительно большие “потери” участников из-за невозможности с ними связаться (замена или отключение телефонных номеров ($n=122$), переезд без сообщения контактных данных ($n=13$), отказ от телефонного контакта ($n=9$), а также расформирование и перепрофилирование части поликлиник. Третьей проблемой было получение данных о ССО в ходе телефонного контакта, т.е. со слов пациентов или их родственников. В частности, все сведения о причинах смерти были получены исключительно по данным опроса родственников при телефонном контакте, не было возможности получить ни копии справок о смерти, ни тем более протокола патологоанатомического исследования. Предоставили впоследствии медицинскую документацию, подтверждающую ССО, при очном визите или дистанционно, только 31 человек из 48, перенесших ССО. Четвертое, в рамках исследования невозможно было оценить наличие и характер терапии, получаемой пациентами. Все эти ограничения снижают ценность полученных дан-

ных и позволяют рассматривать исследование как пилотное, позволяющее разработать протокол для будущих крупных проспективных исследований.

Таким образом, такие показатели как уровень мочевины, вчСРБ, СПВ и САVI могут рассматриваться как потенциальные ФР развития ССО у больных низкого/умеренного риска, рассчитанного по стандартным шкалам. Сочетание “классических” и “новых” ФР демонстрирует кумулятивный эффект в плане повышения вероятности ССО у больных с риском ССО по SCORE 0–4%. Так, сочетание дислипидемии + САД >130 мм рт.ст. + СПВ $>13,1$ м/с + вчСРБ $>2,3$ мг/л увеличивало в выборке 10-летний риск ССО в 3,6 раз. Вклад этих факторов и возможность их использования для стратификации риска в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения в ходе масштабных эпидемиологических исследований.

Отношения и деятельность. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание НИРАААА-А18-118022290081-0).

Литература/References

- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. Ann Intern Med. 1966;65:1287-99. doi:10.7326/0003-4819-65-6-1287.
- Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. Am J Cardiol. 2010;106:694-700. doi:10.1016/j.amjcard.2010.04.024.
- Ercin CN, Doğru T, Bağcı S, et al. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. Turk J Med Sci. 2016;46(4):985-91. doi:10.3906/sag-1502-144.
- Ostfeld R, Spinelli M, Mookherjee D, et al. The association of blood urea nitrogen levels and coronary artery disease. Einstein J Biol Med. 2016;25:3. doi:10.23861/EJBM20102573.
- Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1781-6. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.068.
- Xie Y, Bowe B, Li T. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus. Kidney Int. 2018;93(3):741-52. doi:10.1016/j.kint.2017.08.033.
- Pykhtina VS, Strazhesko ID, Boytsov SA, et al. The relationship of kidney function with arterial wall condition in individuals without chronic kidney disease and cardiovascular diseases. Klinicheskaya praktika. 2017;30(2):14-21. (In Russ.) Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Бойцов С.А. и др. Взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая практика. 2017;30(2):14-21. doi:10.17816/clinpract8214-21.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:932-43. doi:10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
- Muller-Delp JM, Spier SA, Ramsey MW, et al. Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283:H1662-72. doi:10.1152/ajpheart.00004.2002.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012;367:1310-20. doi:10.1056/NEJMoa11074777.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56:e50-103. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1318-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779.
- 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.

СЕРДЦЕ НУЖДАЕТСЯ

В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ДЕКОМПЕНСАЦИИ СН¹

Пациенты особенно уязвимы в ранний период после стабилизации состояния^{2,*}

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической хронической СН развиваются эпизоды **декомпенсации СН³**
- В России **повторные госпитализации** после эпизода острой декомпенсации СН регистрируются у **31% пациентов в течение 1 месяца, а у 63,4% - на протяжении первого года⁴**
- **Смертность** пациентов с СНнФВ в течение **3 лет** после выписки из стационара составляет **от 20% до 48%⁵**

Патофизиологические механизмы развития СН и возможные точки приложения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз:⁶



Угнетение сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ имеет важное значение в прогрессировании заболевания^{7,8}

NO - оксид азота; ЛЖ - левый желудочек; РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; рГЦ - растворимая гуанилатциклаза; СН - сердечная недостаточность; СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

* На основании анализа серии пациентов с хронической СН после эпизода острой декомпенсации СН: в первые 6 месяцев наблюдались максимальные относительные различия показателей общей и сердечно-сосудистой смертности между пациентами (n=510), наблюдавшимися в специализированном центре лечения СН, и пациентами (n=432), наблюдавшимися в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства.

Литература. 1. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Circ Heart Fail. 2020;13(6):e007132. 2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Кардиология. 2020;60(4):91-100. 3. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2019;77(8):935-944. 4. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Кардиология. 2015;55(5):12-21. 5. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. 6. Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edn. Elsevier/Saunders; 2020. 7. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 13;76(15):1795-1807. 8. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:225-247.



АО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, www.pharma.bayer.ru
MA-M_VER-RU-0013-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах

Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Агишина Т. А., Драпкина О. М.

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

Российская антитабачная политика направлена на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака в долгосрочной перспективе.

Цель. Оценить ассоциации реализации антитабачных законодательных мер с уровнем госпитальной заболеваемости (ГЗ) по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и стенокардии (СК) в РФ в целом и в 10 субъектах РФ и провести в этих субъектах сравнительную оценку эффективности реализации антитабачных мер относительно динамики этих показателей.

Материал и методы. Проанализированы данные о госпитализациях пациентов по поводу диагнозов “СК” и “острый и повторный ИМ”: коды I20 и I21, I22 (МКБ-10), а также “хронические ревматические болезни сердца” (I05-I09), в качестве контроля, за 2005-2019 гг, по годовым сведениям о деятельности стационаров (форма N14) по РФ и по каждому из 10 субъектам РФ. Данные анализировались за периоды до и после реализации мер Федерального антитабачного закона (АТ закона) в 2013 г с применением дизайна прерванных временных рядов ITS (Interrupted time series) для анализа воздействия реализации антитабачных мер на уровень госпитализаций по поводу этих состояний. Применялась модель регрессии Пуассона с вычислением отношения вероятности возникновения случаев госпитализаций (RR — Rate Ratio) до и после вмешательства при 95% доверительном интервале (ДИ), с поправкой на возможные сторонние факторы, с потенциальным влиянием на долгосрочный результат. Межрегиональные сравнения проводились с использованием разработанной авторами интегральной шкалы балльной оценки реализации АТ закона (шкала РАТЗ), основанной на репрезентативном исследовании в 10 регионах (n=11625). Применялись корреляционный ранговый анализ Спирмена с расчетом коэффициента корреляции с 95% ДИ и линейный регрессионный анализ. Данные анализировались с помощью статистического пакета STATA 11.2.

Результаты. Показано, что тренд динамики ГЗ СК и ИМ после внедрения АТ закона в наибольшей степени отклоняется от прогнозируемого тренда (в отсутствие АТ закона) при СК (p=0,004); в меньшей степени, но значимо, при ИМ (p=0,049); и отсутствует при хронических ревмокардитах (p=0,332). Описано статистически значимое снижение госпитальной заболеваемости по СК на 16,6%:

RR=0,829 (95% ДИ: 0,741-0,927) и по ИМ на 3,5%: RR=0,962 (95% ДИ: 0,958-0,966) в РФ после введения в действие АТ закона, варьирующее между регионами. Межрегиональные различия динамики ГЗ СК и ИМ коррелируют с различиями в реализации антитабачных мер в регионах: чем лучше исполнение комплекса мер, тем больше снижение ГЗ СК (rsp=-0,627, 95% ДИ: -1,05--0,199; p=0,004), чем лучше защита от табачного дыма, тем больше снижение ГЗ ИМ: (rsp=-0,793, 95% ДИ: -1,08--0,506, (p<0,001). Динамика ГЗ СК и ИМ коррелируют также с реализацией медицинской помощи в отказе от курения (rsp=-0,555, 95% ДИ: -1,098--0,01, p=0,045), (rsp=-0,736, 95% ДИ: -1,12--0,357, p=0,027), соответственно. Выявлены ассоциации снижения ГЗ СК с динамикой распространенности курения с 2013-2018 гг в регионах: (β=-0,345, 95% ДИ: -0,67--0,02 p=0,041) и ГЗ ИМ с распространенностью курения с 2019 г (β=2,964, 95% ДИ: 0,01,28--5,92, p=0,049).

Заключение. Антитабачное законодательство может привести не только к краткосрочному, но и к более длительному снижению ГЗ СК и ИМ после принятия закона. Эти эффекты связаны не только с внедрением антитабачных законодательных мер, как таковых, но и с полнотой их исполнения, а также с непосредственными результатами этих мер — снижением распространенности курения среди населения.

Ключевые слова: антитабачная политика, антитабачное законодательство, оценка эффективности законодательных мер, госпитальная заболеваемость, острые коронарные события, стенокардия, инфаркт миокарда, метод прерванных временных рядов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/05-2021

Рецензия получена 13/07-2021

Принята к публикации 14/07-2021



Для цитирования: Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Агишина Т. А., Драпкина О. М. Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2911. doi:10.15829/1728-8800-2021-2911

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: MGambaryan@gnicpm.ru

Тел.: +7 (926) 526-93-64

[Гамбарян М. Г.* — к.м.н., руководитель Центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Агишина Т. А. — аспирант, ORCID: 0000-0002-0319-2242, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Effectiveness of legislative actions against tobacco smoking regarding the reduction of in-hospital morbidity of angina pectoris and myocardial infarction in Russia as a whole and 10 Russian constituent entities

Gambaryan M. G., Kontsevaya A. V., Agishina T. A., Drapkina O. M.

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

Russian anti-tobacco policy is aimed at reducing long-term morbidity and mortality from smoking-related diseases.

Aim. To assess the associations of tobacco control (TC) legislative measures with hospitalization rate for myocardial infarction (MI) and angina in Russia as a whole and in 10 Russian constituent entities, as well as to compare the effectiveness of anti-smoking measures in regions.

Material and methods. We analyzed data on hospitalizations of patients with angina (I20) and acute (I21) and subsequent (I22) MI, as well as chronic rheumatic heart diseases (I05-I09), for 2005-2019 in Russia as a whole and in 10 Russian constituent entities. We analyzed hospital admission rates for angina and MI to compare the periods before and after introduction of Federal TC law in 2013, adjusting for possible confounders and long-term trends. We used interrupted time-series design and Poisson regression model with calculation of rate ratio (RR) and 95% CI. Regions were compared by means of original TC law implementation scale (TCIS) developed based on the results of Russian TC policy evaluation survey in 10 Russian regions (n=11625). We analyzed the relationship between the TC law measures implementation scores and RR of hospital admissions reductions for angina and MI after the TC law by means of Spearman's rank correlation (coefficient with 95% CI) and linear regression models. Statistical package STATA 11.2 was used.

Results. The actual trend of hospital admission rates for angina after TC law introduction demonstrates the greatest slope change from the predicted trend (without the law) ($p=0,004$); less, but still significant slope change for MI ($p=0,049$), and no slope change for chronic rheumatic heart disease ($p=0,332$). Results showed a 16,6% decrease in hospital admission rates for angina (RR, 0,83; 95% CI, 0,74-0,93) and 3,5% — for MI (RR, 0,96; 95% CI, 0,96-0,97) after the TC law introduction in RF and effects of various magnitude in the regions. Regions with higher TCIS scores, i.e. better enforcement of full TC package had greater reduction in hospital admission rates for angina ($rsp=-0,627$; 95% CI, -1,05--0,199; $p=0,004$); with better enforcement of smoke-free policies — grater reduction in hospitalization rates for MI ($rsp=-$

$-0,79395\%CI$, -1,08--0,506, $p<0,001$). Reduction of hospital admission rates for angina and MI correlated with the higher scores for help to quit tobacco use ($rsp=-0,555$; 95% CI, -1,098--0,01, $p=0,045$), ($rsp=-0,736$; 95% CI, -1,12--0,357, $p=0,027$). Also, hospital admission rates for angina and MI were associated with the changes in smoking cessation prevalence in 2013-2018 in the regions ($\beta=-0,345$; 95% CI, -0,67--0,02 $p=0,041$) and smoking prevalence in 2019 ($\beta=2,964$; 95% CI, 1,28-5,92, $p=0,049$), respectively.

Conclusion. TC legislation can lead not only to immediate reductions in hospital admission rates for angina and MI, but also to longer-term results. These effects may be due not only to the introduction of TC law, as such, but also to the enforcement of the law, as well as the direct results of TC measures — the decrease in smoking prevalence in the population.

Keywords: tobacco control policy, tobacco control legislation, evaluation of tobacco control policy, in-hospital morbidity, acute coronary events, angina, myocardial infarction, interrupted time series.

Relationships and Activities: none.

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Agishina T. A. ORCID: 0000-0002-0319-2242, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: MGambaryan@gnicpm.ru

Received: 13/05-2021

Revision Received: 13/07-2021

Accepted: 14/07-2021

For citation: Gambaryan M. G., Kontsevaya A. V., Agishina T. A., Drapkina O. M. Effectiveness of legislative actions against tobacco smoking regarding the reduction of in-hospital morbidity of angina pectoris and myocardial infarction in Russia as a whole and 10 Russian constituent entities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2911. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2911

АТ закон — антитабачный закон (Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака"), ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГЗ — госпитальная заболеваемость, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, ОКС — острый коронарный синдром, РКБТ — Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе с табаком, СК — стенокардия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, шкала РАТЗ — шкала оценки реализации антитабачного закона, ITS — Interrupted time series (метод прерванных временных рядов), RR — Rate Ratio (отношение вероятности возникновения случаев госпитализаций до и после вмешательства), MPOWER — 6 наиболее экономически эффективных мер ВОЗ в борьбе с табаком, по оценке Всемирного банка включают мониторинг потребления табака (Monitor), защиту от табачного дыма (Protect), оказание помощи курящим в отказе от курения (Offer help), предупреждения о вреде табака (Warn), запрет рекламы и продвижения табака (Enforce ban), повышение налогов на табачную продукцию (Raise taxes).

Курение табака, а также подверженность воздействию окружающего табачного дыма — основной модифицируемый фактор развития хронических неинфекционных заболеваний, включая злокачественные новообразования, респираторные болезни, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), с наибольшим вкладом в преждевременную смертность от этих болезней.

Первый российский антитабачный закон (АТ закон): Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака", принятый в рамках ратификации Рамочной

конвенции по борьбе с табаком (РКБТ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), направлен не только на снижение распространенности курения в стране, но и на снижение заболеваемости и смертности населения от болезней, связанных с потреблением табака. Статьи АТ закона направлены на защиту населения от окружающего табачного дыма, запрет рекламы и продвижения табачной продукции, информирование населения о вреде табака, оказание медицинской помощи курящим в отказе от курения и повышение налогов на табачную продукцию [1].

Результаты исследований, проведенных в разные годы в зарубежных странах, показывают, что

антитабачные законодательные меры, например, запрет курения в общественных местах, могут способствовать снижению возникновения острых сердечно-сосудистых событий среди населения [2-5].

Разные исследования указывали на разную степень эффективности антитабачных законодательных мер в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости. Эффект варьировал в диапазоне от 0 до 70%, и различия объяснялись вариациями выборки, продолжительностью наблюдения, различиями распространенности активного и пассивного курения в исследуемых популяциях, методологическими аспектами [5-7]. Подобные различия эффективности антитабачных мер в отношении госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и стенокардии (СК) между отдельными регионами Российской Федерации (РФ) были описаны в сравнительно недавних исследованиях [8]. Примечательно, что во всех вышеприведенных исследованиях анализировали воздействие законодательного запрета курения в общественных местах на уровень госпитализаций по поводу острых ССЗ.

Российский АТ закон “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”, представляющий собой комплекс мер, описанных выше, вступил в силу одновременно на всей территории РФ, и поэтому оценка эффективности реализации АТ закона предполагает оценку всего комплекса мер. Несмотря на то, что исполнение норм АТ закона одинаково обязательно на всей территории РФ, существуют определенные различия в полноте реализации отдельных мер закона между регионами, как было показано в наших исследованиях, проведенных в следующих 10 субъектах РФ: Чувашская Республика, Краснодарский край, Приморский край, Архангельская, Астраханская, Белгородская, Новосибирская, Оренбургская, Самарская и Тюменская области [9].

Соответственно, распространенность потребления табака и динамика распространенности курения за период реализации АТ закона также различались в этих субъектах РФ в зависимости от полноты исполнения законодательных мер [10].

Цели настоящего исследования: 1) оценить ассоциации реализации антитабачных законодательных мер с уровнем госпитальной заболеваемости (ГЗ) по поводу ИМ и СК в РФ в целом и в каждом из 10 включенных в исследование субъектов РФ, и 2) провести сравнительную оценку эффективности реализации антитабачных мер относительно динамики этих показателей в 10 субъектах РФ.

Материал и методы

Данные, используемые в анализе. Использовались данные о количестве госпитализаций из сведений годовых статистических отчетов по формам федерального и от-

раслевого статистического наблюдения № 14 по РФ в целом и по 10 регионам, включенным в анализ, по поводу диагнозов при выписке из стационара “СК” и “острый и повторный ИМ”: коды I20, I21 и I22 по международной классификации 10 пересмотра (МКБ-10) за 2005-2019 гг. В качестве контроля анализировались случаи госпитализаций с диагнозом “хронические ревматические болезни сердца” (I05-I09). Сведения предоставлены ФГБУ “Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России. В данной работе анализировалась динамика уровня госпитализаций на 100 тыс. населения (уровень госпитализаций рассчитывался как соотношение числа случаев госпитализаций к численности взрослого населения) по вышеуказанным нозологиям среди взрослого населения ≥18 лет по РФ в целом и следующим 10 регионам РФ: Чувашская Республика, Краснодарский край, Приморский край, Архангельская, Астраханская, Белгородская, Новосибирская, Оренбургская, Самарская и Тюменская области.

Данные о численности населения с разбивкой по возрастным группам (0-17 лет и ≥18 лет), а также данные о численности населения на одну больничную койку, брались из официальной статистики — из базы данных Федеральной службой государственной статистики (Росстат) [11].

Данные о распространенности потребления табака были получены из Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения за 2013 и 2018 гг, проведенного Росстатом в 2013 и 2018 гг [12], и Выборочного наблюдения Росстата о состоянии здоровья населения в 2019 г [13].

Шкала оценки реализации АТ закона (шкала РАТЗ).

Для сравнения динамики уровня госпитализации по поводу острых коронарных событий в периоды до и после принятия АТ закона относительно полноты его исполнения в регионах использовалась интегральная шкала оценки реализации АТ закона (шкала РАТЗ). Шкала разработана нами на основе результатов репрезентативного опроса взрослого населения о реализации мер анти-табачной политики в 10 субъектах РФ в 2017 и 2018 гг, и представлена в более ранних работах [9]. Шкала позволяет оценить в баллах полноту реализации как всего комплекса основных антитабачных законодательных мер, обозначенных ВОЗ, мерами MPOWER (6 наиболее экономически эффективных мер ВОЗ в борьбе с табаком, по оценке Всемирного банка, включают мониторинг потребления табака (Monitor), защиту от табачного дыма (Protect), оказание помощи курящим в отказе от курения (Offer help), предупреждения о вреде табака (Warn), запрет рекламы и продвижения табака (Enforce ban), повышение налогов на табачную продукцию (Rise taxes)), так и отдельных мер: защиты от табачного дыма, оказания помощи в отказе от курения, мер информационной политики, включая предупреждения на пачках сигарет, запрета рекламы табачных изделий и налогово-ценовых мер. Баллы, характеризующие полноту исполнения каждой из этих мер, используются как независимые переменные в корреляционном и линейном регрессионном анализе [9].

Статистический анализ. Данные о случаях госпитализаций по поводу диагнозов СК и ИМ анализировались за периоды до и после реализации мер АТ закона. Был

применен дизайн прерванных временных рядов ITS (Interrupted time series) для анализа воздействия реализации мер АТ закона на уровень госпитализаций по поводу этих состояний. ITS является надежным квази-экспериментальным дизайном для оценки эффектов вмешательств в популяционных исследованиях, при отсутствии возможности проведения рандомизированных контролируемых исследований [18]. Применялась обобщенная линейная модель регрессии Пуассона, одна из наиболее часто используемых в анализе прерванных временных рядов [2, 7, 14–17].

Модель регрессии имеет следующий вид:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 X_t + \beta_3 TX_t$$

где Y_t — результат, измеряемый в каждой точке времени t ; T — время, прошедшее с начала исследования, с интервалом, представляющим частоту, с которой проводятся наблюдения (год); X_t — фиктивная переменная, обозначающая период до вмешательства ($X_t=0$) или период после вмешательства ($X_t=1$); β_0 — начальный уровень изучаемой переменной при $T=0$; β_1 — это исходный тренд переменной результата до вмешательства; β_2 — изменение уровня результатов после вмешательства, указывает на то, имело ли место изменение уровня изучаемой переменной сразу после введения вмешательства; β_3 представляет собой изменение наклона или траектории результата после вмешательства [18]. Подробное описание этой методологии и ее применения представлено ранее [19].

Модели основаны на временных рядах случаев ежегодных госпитализаций по диагнозам СК и ИМ за период до внедрения мер АТ закона — с 2005 по 2013гг и после него — с 2014 по 2019гг в РФ и в 10 российских регионах, указанных выше. В анализе использовались абсолютные значения случаев госпитализаций, соответствующие распределению Пуассона, которые впоследствии трансформировались в относительные величины уровня госпитализаций путем соотношения их к данным численности населения (в логарифмической шкале). Оценивались траектории изменения уровня госпитализаций СК и ИМ до вступления в силу АТ закона, изменения непосредственно после вступления в силу АТ закона, а также последовательная динамика уровня госпитализаций в период после введения в действие АТ закона, что позволяет оценить долгосрочные тренды уровня госпитализаций этими состояниями.

В модели для предотвращения возможной чрезмерной дисперсии и неверной интерпретации стандартных ошибок, проводилась корректировка масштабирования с использованием квадратного корня χ^2 -дисперсии Пирсона. Модель также проверялась на автокорреляцию.

Несмотря на то, что применение методики ITS предполагает, что сторонние переменные не влияют на результат, учитывали тот факт, что долгосрочные тенденции изменения уровня госпитализаций СК и ИМ могли различаться между 10 регионами РФ из-за воздействия факторов, меняющихся со временем. Например, чтобы учесть, что изменения в частоте возникновения СК и ИМ могут отражать общие тенденции доступности госпитальной помощи, при проведении региональных сравнений была скорректирована модель в отношении показателя численности населения на одну больничную койку.

Кроме того, данные анализировались в отношении возможного конфаундера — внедрения другого норма-

тивно-правового документа — “Стандарта оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) с и без подъема сегмента ST”, принятого в 2012г и потенциально имеющего влияние на уровень госпитализации СК и, в частности ИМ, который, наряду с АТ законом, в качестве второго фактора вмешательства был включен в модель анализа и временные ряды ГЗ СК и ИМ анализировались аналогично в отношении времени внедрения этого документа в 2012г. Результаты рассчитывались в виде Rate Ratio (RR) — отношение вероятности случаев госпитализаций до и после вмешательства, с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Дополнительно в качестве контроля провели такой же анализ за те же временные отрезки в отношении ГЗ хроническими ревматическими заболеваниями сердца, которая не должна зависеть непосредственно от изменений антитабачного законодательства.

Чтобы оценить потенциальные ассоциации между изменениями трендов ГЗ СК и ИМ и полнотой реализации антитабачных законодательных мер в регионах, проводились межрегиональные сравнения путем анализа ассоциаций между относительной динамикой уровня госпитализаций после введения в действие АТ закона (в %) в каждом регионе, как зависимых переменных, и показателями реализации 6 антитабачных мер в регионах (в баллах по Шкале РАТЗ — суммарным баллом и баллами по отдельным мерам), в качестве независимых переменных, путем корреляционного рангового анализа Спирмена с калькуляцией коэффициента корреляции с 95% ДИ. Кроме того, проведен линейный регрессионный анализ для выявления ассоциаций между распространенностью курения в 2018 и 2019гг и показателем относительной динамики уровня госпитализаций в период после введения в действие АТ закона на протяжении всего периода наблюдения (%) (зависимые переменные).

Статистическая обработка и анализ данных проводились с помощью статистического пакета STATA 11.2.

Результаты

Данные уровня госпитализаций на 100 тыс. населения по поводу СК, ИМ и хронических ревматических заболеваний сердца с 2005 по 2019гг по РФ приведены на точечных диаграммах на рисунке 1. Представлена динамика годовой госпитальной заболеваемости по поводу СК (1А), ИМ (1Б) и хронических ревмокардитов (1В) в РФ с 2005 по 2019гг — до и после внедрения мер АТ закона в 2013г. Показан тренд динамики уровня госпитализаций после внедрения АТ закона (сплошная линия) по сравнению с прогнозируемым трендом, при отсутствии внедрения антитабачных мер (пунктирная линия) (рисунок 1).

Очевидно, что в наибольшей степени тренд ГЗ после внедрения антитабачных законодательных мер отклоняется от прогнозируемого тренда (который бы имел место, если бы не было АТ закона) при СК. Это отклонение менее выраженное, но статистически значимое при ИМ. В обоих случаях сохраняется разность между фактическим и прогнозируемым трендами на весь период после вне-

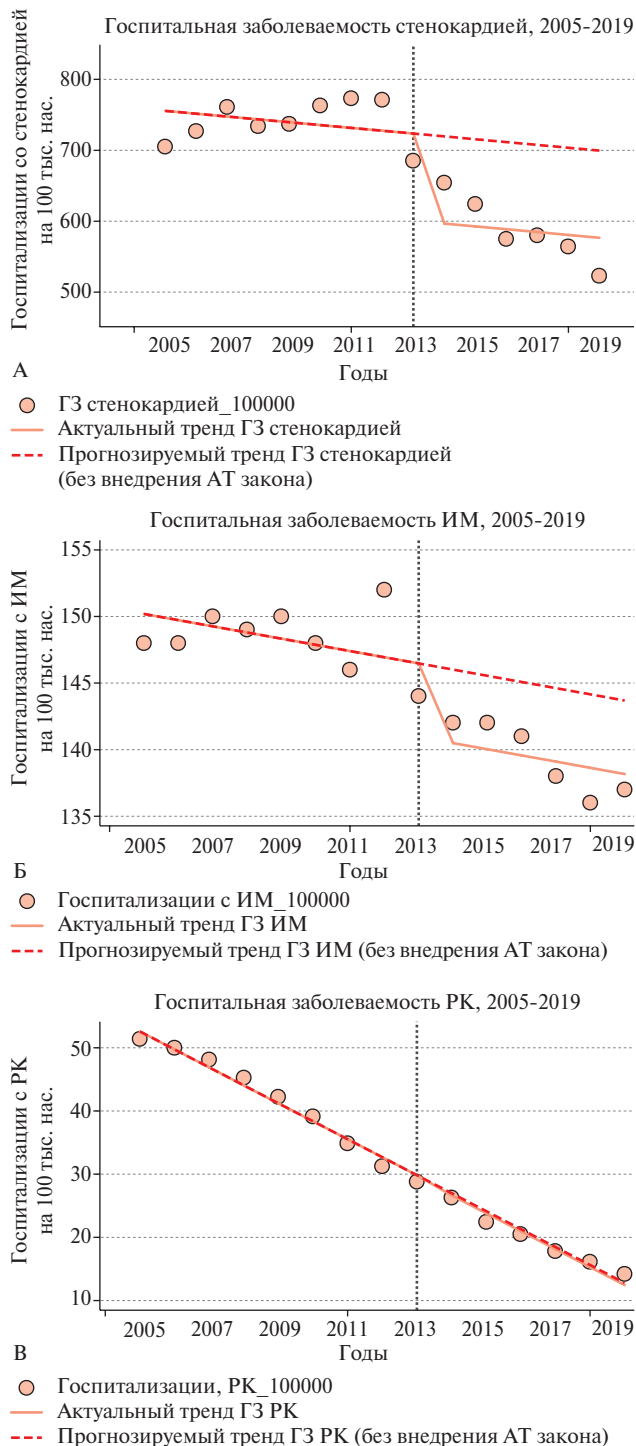


Рис. 1 ГЗ СК (А), ИМ (Б) и хроническими ревматическими заболеваниями сердца (В) с 2005 по 2019гг — до и после внедрения мер АТ закона в РФ.

Примечание: АТ — антитабачный, ГЗ — госпитальная заболеваемость, ИМ — инфаркт миокарда, РК — ревмокардиты, нас. — население.

дрения АТ закона, что свидетельствует о сохранении эффекта на протяжении всего периода наблюдения. Разница между линиями трендов до и после внедрения АТ закона практически отсутствует при хронических ревмокардитах, что указывает на то,

что последовательное снижение ГЗ хроническими ревмокардитами, возможно связанное с рядом факторов (например, эффективным применением антибактериальной терапии, амбулаторного лечения), не связано с изменениями законодательных мер антитабачной политики.

Продемонстрированы результаты анализа Пуассоновой регрессии об уровне скорректированных по возрасту госпитализаций (на 100 тыс. населения) с диагнозами СК и ИМ в RR ГЗ с 95% ДИ и динамика этого показателя (%) в отношении временного периода внедрения АТ закона в РФ и 10 в субъектах РФ (таблица 1). В анализе учтены изменения уровня госпитализаций по поводу указанных заболеваний, связанные с принятием в 2012г “Стандарта оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме с и без подъема сегмента ST” [20].

Из таблицы 1 видно, что после введения в действие АТ закона в РФ произошло статистически значимое снижение уровня госпитализаций по поводу СК — на 16,6%: $RR=0,83$ (95% ДИ: 0,741-0,927) и по поводу ИМ — на 3,5%: $RR=0,953$ (95% ДИ: 0,923-0,984). Анализ показал сохранение эффекта внедрения мер АТ закона на весь последующий после внедрения АТ закона период наблюдения относительно госпитализаций по поводу СК ($p=0,004$), ИМ ($p=0,049$), но не относительно хронических ревмокардитов ($p=0,332$), что также проиллюстрировано на рисунках 1 А, Б, В.

Динамика уровня госпитализаций со стенокардией и ИМ после внедрения законодательных мер неравномерная по 10 регионам РФ. Однако практически во всех регионах в большей или меньшей степени прослеживается тенденция снижения уровня госпитализаций по поводу СК и ИМ после внедрения антитабачных законодательных мер (таблица 1).

Проанализировали, насколько показатель динамики уровня госпитализаций (в выражении RR, %) после внедрения АТ закона в субъектах РФ коррелирует с полнотой исполнения законодательных мер и распространенностью курения в этих регионах (таблица 2).

Выявлена значимая корреляция между снижением ГЗ СК и суммарным баллом, характеризующим реализацию комплекса антитабачных мер по шкале РАТЗ: $r_{sp}=-0,627$, 95% ДИ: с -1,055 до -0,12 ($p=0,004$) и баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $r_{sp}=-0,554$, 95% ДИ: с -1,09 до -0,02 ($p=0,042$).

Также снижение ГЗ СК на период после внедрения АТ закона коррелирует с распространенностью курения в 2018г: $r_{sp}=0,727$, 95% ДИ: с 0,316 до 1,138 ($p<0,001$), с распространенностью курения в 2019г: $r_{sp}=0,672$, 95% ДИ: с 0,213 до 1,33 ($p=0,004$) и коррелирует с динамикой распространенности

Таблица 1

Уровень госпитализаций по поводу СК и ИМ: RR (95% ДИ) после принятия АТ закона по сравнению с периодом до его принятия в РФ и 10 регионах (данные скорректированы в отношении внедрения стандарта оказания медицинской помощи при ОКС в 2012г)

Субъекты РФ	СК		ИМ	
	RR (95% ДИ)*	RR (%)**	RR (95% ДИ)	RR (%)
РФ	0,83 (0,74-0,93)	-16,6	0,95 (0,92-0,98)	-3,5
Чувашская Республика	0,85 (0,78-0,93)	-15,1	0,9 (0,74-1,08)	-12,1
Краснодарский край	0,86 (0,74-0,98)	-12,4	0,98 (0,91-1,1)	-1,4
Приморский край	0,96 (0,77-1,18)	0,7	1,22 (0,98-1,52)	27,2
Архангельская область	0,94 (0,56-1,55)	-8,9	0,95 (0,88-1,02)	-1,5
Астраханская область	0,77 (0,58-1,02)	-24,7	0,76 (0,64-0,91)	-24,6
Белгородская область	0,88 (0,78-0,99)	-10,6	0,91 (0,97-1,03)	-9,3
Новосибирская область	0,89 (0,74-1,07)	-12,2	0,9 (0,82-0,99)	-9,8
Оренбургская область	0,69 (0,49-0,96)	-30,7	0,95 (0,87-1,04)	-0,7
Самарская область	0,82 (0,72-0,92)	-16,4	0,86 (0,81-0,91)	-12,2
Тюменская область	0,93 (0,73-1,2)	-4,9	0,87 (0,79-0,97)	-13,3

Примечание: * — RR случаев госпитализаций после принятия АТ закона по сравнению с периодом до его принятия, ** — относительная динамика RR после принятия АТ закона по сравнению с периодом до его принятия (%). Цветом выделены значимые результаты — $p < 0,05$.

Таблица 2

Корреляции динамики уровня госпитализаций (RR, %) по поводу СК и ИМ до и после внедрения АТ закона с реализацией антитабачных мер и распространенностью курения в 2018 и 2019гг (rsp и 95% ДИ)

	СК	ИМ	Ревмокардиты
Законодательные меры	rsp* (95% ДИ)	rsp (95% ДИ)	rsp (95% ДИ)
Весь комплекс законодательных мер	-0,627 (-1,055; -0,20)	-0,09 (-0,855; 0,672)	-0,064 (-0,615; 0,487)
p	0,004	0,816	0,821
Налоги и цены	-0,077 (-0,735; 0,580)	-0,073 (-0,863; 0,717)	-0,318 (-0,928; 0,29)
p	0,817	0,856	0,305
Защита от табачного дыма	0,014 (-0,655; 0,683)	-0,793 (-1,08; -0,506)	-0,205 (-0,885; 0,475)
p	0,968	0,000	0,555
Информационная политика	-0,319 (-0,911; 0,273)	-0,046 (-0,768; 0,676)	1,777 (-0,504; 0,859)
p	0,291	0,902	0,609
Запрет рекламы	-0,132 (-0,757; 0,493)	-0,498 (-1,15; 0,154)	-0,08 (-0,73; 0,566)
p	0,678	0,134	0,804
Предупреждения на пачках	0,126 (-0,454; 0,706)	0,322 (-0,247; 0,891)	0,471 (-0,155; 1,1)
p	0,671	0,268	0,141
Медицинская помощь	-0,554 (-1,09; -0,02)	-0,736 (-1,12; -0,357)	-0,273 (-0,98; 0,44)
p	0,042	0,000	0,452
Распространенность курения			
Распространенность курения 2018	0,727 (0,316; 1,138)	0,209 (-0,567; 0,982)	0,055 (-0,6; 0,709)
p	0,001	0,596	
Распространенность курения 2019	0,672 (0,213; 1,133)	0,582 (0,07; 1,09)	0,172 (-0,432; 0,778)
p	0,004	0,027	0,576
Динамика распространенности курения 2013-2018	-0,818 (-1,09; -0,546)	-0,2 (0,862; 0,461)	-0,109 (-0,763; 0,544)
p	0,000	0,554	0,744

Примечание: * — коэффициент корреляции рангов Спирмена; цветом выделены значимые результаты ($p < 0,05$).

курения с 2013 по 2018г: $\text{rsp} = -0,818$, 95% ДИ: с -1,09 до -0,546 ($p < 0,001$). Рисунок 2 демонстрирует корреляции между полнотой исполнения комплекса

антитабачных мер, динамикой распространенности курения с 2013-2018гг и динамикой уровня госпитализаций СК (рисунок 2 А), полнотой реализации

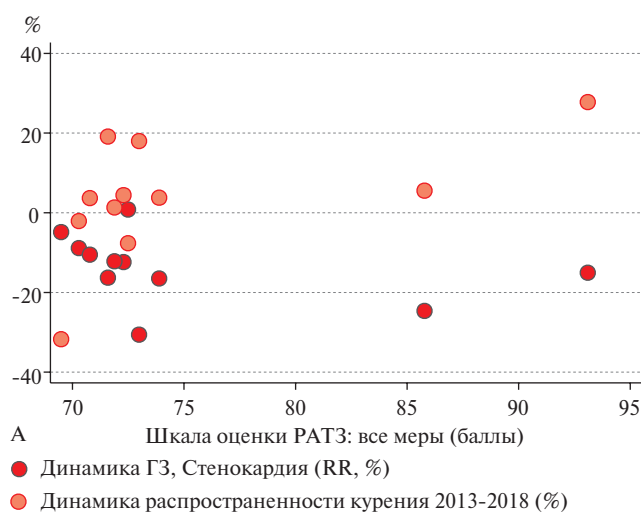


Рис. 2 А Корреляция между суммарным баллом по шкале РАТЗ (все меры) (1), относительной динамикой распространенности курения с 2013-2018г (2), динамикой уровня госпитализаций со СК (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: коэффициент корреляции рангов Спирмена (rsp): (1,2) $\text{rsp}=0,627$ ($p<0,05$), (1,3) $\text{rsp}=-0,636$ ($p<0,005$), (2,3) $\text{rsp}=-0,809$ ($p<0,001$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — Rate Ratio.

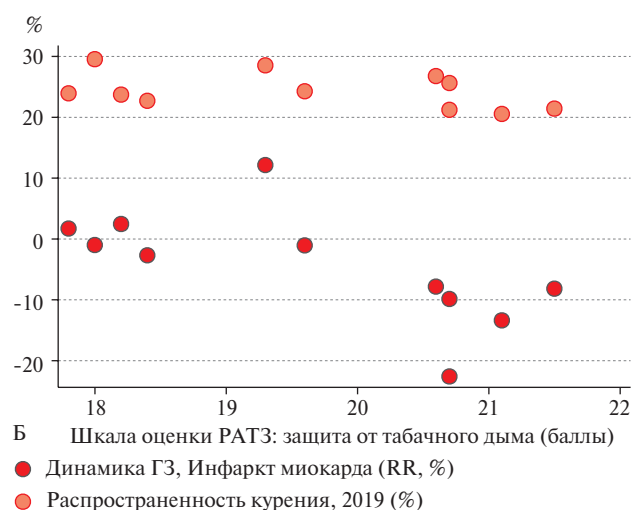


Рис. 2 Б Корреляция между баллами по шкале РАТЗ (защита от табачного дыма) (1), распространенностью курения в 2019г (2) и динамикой уровня госпитализации с ИМ (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: коэффициент корреляции рангов Спирмена (rsp): (1,2) $\text{rsp}=-0,492$ ($p=0,07$), (1,3) $\text{rsp}=-0,793$ ($p<0,001$), (2,3) $\text{rsp}=0,581$ ($p<0,05$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — Rate Ratio.

Таблица 3

Ассоциации динамики уровня госпитализаций по поводу острых коронарных событий до и после внедрения АТ закона с динамикой распространенности курения с 2013-2018гг, и распространенностью курения в 2019г по линейной регрессии

	Динамика распространенности курения 2013-2018гг		Распространенность курения в 2019г	
	β	95% ДИ	β	95% ДИ
Динамика уровня госпитализаций				
Стенокардия	-0,345	(-0,67; -0,02)	1,73	(-0,16; 3,62)
p	0,041		0,068	
Инфаркт миокарда	-0,16	(-0,85; 0,53)	2,964	(0,01; 5,92)
p	0,612		0,049	

Примечание: β — коэффициент регрессии; цветом выделены значимые результаты ($p<0,05$).

защиты от табачного дыма, распространенностью курения в 2019г и динамикой уровня госпитализаций ИМ (рисунок 2 Б).

Аналогичные корреляции выявлены между снижением ГЗ ИМ и баллом по шкале РАТЗ, характеризующим полноту исполнения запрета курения в общественных местах: $\text{rsp}=-0,793$, 95% ДИ: с -1,08 до -0,506 ($p<0,001$) (рисунок 2 Б); а также баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $\text{rsp}=-0,736$, 95% ДИ: с -1,12 до -0,357 ($p=0,027$). Также выявлена значимая корреляция между динамикой ГЗ ИМ после внедрения мер АТ закона с распространенностью курения в 2019г: $\text{rsp}=0,582$, 95% ДИ: с 0,07 до 1,09 ($p=0,027$) (рисунок 2 Б). Следует отметить, что динамика распространенности курения за время реализации АТ закона и распространенность курения в 2019г также достоверно коррелируют с полнотой исполнения законодательных мер (рисунок 2).

При этом не выявлено никаких значимых корреляций снижения ГЗ хроническими ревмокардитами ни с полнотой реализации антитабачных законодательных норм, ни с распространенностью курения в субъектах РФ.

Вышеуказанные корреляции подкрепляются результатами линейного регрессионного анализа, который выявил значимые ассоциации снижения уровня госпитализаций по поводу ИМ с реализацией запрета курения в общественных местах ($\beta=-4,26$, 95% ДИ: с -8,02 до -0,47; $p=0,031$) и с оказанием помощи в отказе от курения ($\beta=-3,21$, 95% ДИ: с -6,23 до -0,2; $p=0,039$).

Также по результатам линейного регрессионного анализа выявлены значимые ассоциации снижения уровня госпитализаций по поводу СК и ИМ с динамикой распространенности курения с 2013 по 2018гг и распространенностью курения в 2019г, соответственно (таблица 3).

Обсуждение

В статье впервые проанализированы долгосрочные тренды ежегодных госпитализаций (на протяжении 15 лет) по поводу острых коронарных событий, основанные на анализе данных, включающих ~18 млн случаев госпитализаций: >14680 тыс. по поводу СК, и >3 млн по поводу ИМ — по РФ в целом и 10 субъектам РФ. Во всех ранее опубликованных работах, анализирующих изменения трендов ГЗ разными заболеваниями относительно принятия АТ законов, изучали временные ряды ежемесячных госпитализаций по поводу этих заболеваний, тем самым, суживая временной диапазон изучаемых трендов до нескольких лет [5, 8, 19].

Полученные результаты сопоставимы с данными коллег из других стран [5-7]. Например, Barone-Adesi с коллегами получили 4%-ное снижение ГЗ ИМ непосредственно после внедрения закона о запрете курения в общественных местах в Италии [5]. В настоящем исследовании было получено статистически значимое снижение уровня госпитализаций СК и ИМ (но не хронических ревмокардитов, взятых в качестве контроля) не только непосредственно после принятия АТ закона, но и значимое последовательное снижение в течение всего изучаемого периода после принятия Федерального закона от 23.02.13 № 15-ФЗ, в отличие, например, от результатов итальянских коллег [5]. Это позволило сопоставлять полученные результаты с полнотой исполнения антитабачных законодательных мер, а также с другими результатами реализации АТ закона.

В настоящем исследовании впервые сопоставляется последовательный эффект снижения ГЗ по поводу острых коронарных событий после внедрения антитабачных законодательных мер с полнотой реализации этих мер, измеренной в 2017-2018гг. Полученные результаты позволяют допускать, что полнота исполнения законодательных мер в регионах с первых лет принятия АТ закона соответствовала его исполнению в 2017-2018гг с одной стороны, и, что степень правоприменения этих мер могли повлиять на динамику ГЗ СК и ИМ, с другой. В известных исследованиях в основном обсуждается эффективность антитабачных мер за счет защиты населения от табачного дыма [7, 21]. Большинство исследований указывают на то, что нормы АТ законов, и особенно запреты курения в общественных местах, в большинстве случаев, хорошо соблюдаются [22, 23]. Однако ни одно известное нам исследование не демонстрирует результаты изучения связи между степенью снижения ГЗ и полнотой исполнения норм АТ закона.

Поскольку в настоящем исследовании изучались ежегодные, а не ежемесячные случаи госпитализаций, то необходимости корректировки модели в отношении сезонности, не было.

Однако в настоящем исследовании постарались учесть потенциальное воздействие всех возможных факторов, способных как потенцировать, так и уменьшить эффект воздействия антитабачных мер, что особенно важно при сравнении регионов. Корректировки модели в отношении обеспеченности населения больничными койками, не изменили результаты межрегиональных сравнений. А вот совершенствование диагностики и медицинской помощи пациентам с ОКС, в связи с введением нового Стандарта ОКС в 2012г, могло стать причиной повышения уровня госпитализаций по поводу острого ИМ и, тем самым, исказить результаты динамики ГЗ, связанные с реализацией антитабачных мер, потому были включены в модель и учтены в данном анализе. Подобное мнение, что изменение диагностических критериев острого ИМ Европейским обществом кардиологов и Американским колледжем кардиологов в 2000г могли быть причиной последующего очевидного роста госпитализаций, уже высказывались европейскими коллегами [24, 25]. Другие исследования показали, что эффект новых диагностических критериев на рост заболеваемости, например, в Италии был ниже, чем в других странах [25]. В настоящем исследовании также было показано, что имел место ассоциированный с новым Стандартом оказания медицинской помощи при ОКС рост уровня ГЗ ИМ, который, тем не менее, был меньше, чем эффект антитабачных законодательных мер по РФ. В разных субъектах РФ этот эффект варьировал, и местами превосходил влияние антитабачных мер.

АТ законы направлены как на защиту населения от пассивного курения, так и на снижение распространенности активного курения, и в конечном итоге, на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с курением. Palmieri L, et al. показали, что снижение распространенности активного курения в Италии с 31,7 до 21,8% с 1980 по 2000гг привело к сокращению смертности от ишемической болезни сердца на 3,7%, (эффект сопоставимый с эффектом лекарственного лечения ИМ, гипертензивных препаратов и статинов) [26]. Тем более интересны полученные в настоящем исследовании результаты о “трехмерных” связях между успешной реализацией антитабачных мер, распространенностью курения и ГЗ острыми коронарными событиями. Российский АТ закон направлен на защиту населения от табачного дыма, снижение распространенности курения и защиту населения от последствий потребления табака. В настоящем исследовании показано, что результаты реализации антитабачных мер, например, такие, как динамика распространенности курения за период реализации АТ закона и низкая распространенность курения в конце изучаемого периода, также могут быть ас-

социированы с последовательной динамикой уровня ГЗ ОКС. В частности, выявленные достоверные связи полноты исполнения антитабачных мер, а также динамики распространенности курения с 2013–2018 гг и распространенности курения в 2019 г со снижением уровня госпитализаций СК и ИМ в последующем периоде после принятия АТ закона, могут служить подтверждением этой гипотезы. Чем полнее исполнение норм АТ закона, тем более выражено снижение распространенности курения с 2013 по 2018 гг, и тем более выражено снижение уровня госпитализаций СК после внедрения АТ закона, что свидетельствует о долгосрочных эффектах антитабачных законодательных мер.

Ограничения исследования. Это популяционное исследование из серии “естественный эксперимент”, которое позволяет лишь делать предположения о причинно-следственном характере связей между правоприменением АТ закона и снижением ГЗ от болезней, связанных с курением. Однако полученные нами данные созвучны с результатами множества международных исследований, использующих дизайн “Прерванных временных рядов” для оценки эффектов вмешательств в популяционных исследованиях, и указывающих на изменения трендов заболеваемости, связанных с применением законодательных мер.

Сравнительный анализ изменений ГЗ после внедрения АТ закона в регионах, связанных с полнотой реализации законодательных мер, затруднен ограниченным числом регионов, где оценивалась полнота правоприменения антитабачных мер, что может сказываться на мощности исследования и установлении корреляционных связей и ассоциаций. Тем не менее, получены статистически досто-

верные связи, которые позволяют делать суждения о наличии связей между этими событиями.

Заключение

Результаты настоящего исследования, включающего длительный период наблюдения, показывают, что относительно периода внедрения Федерального АТ закона происходит статистически значимое снижение уровня ГЗ по поводу СК (на 16,6%) и по поводу ИМ (на 3,5%) по сравнению с периодом до внедрения АТ закона; этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения до 2019 г. Эти результаты свидетельствуют о том, что законы антитабачной политики могут способствовать не только краткосрочному снижению ГЗ СК и ИМ непосредственно после принятия АТ закона, но более продолжительным результатам в долгосрочной перспективе. Результаты также показали, неравномерность снижения уровня госпитализаций СК и ИМ в разных регионах, что может быть обусловлено не только внедрением антитабачных законодательных мер, как таковых, но и полнотой их исполнения, а также непосредственными результатами этих мер — снижением распространенности курения среди населения. Результаты исследования, имеющие существенное значение для общественного здравоохранения, могут использоваться для аргументированного совершенствования законодательных практик в отношении защиты населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака, а также программ профилактики ССЗ.

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

Литература/References

1. Federal Law No. 15-FZ of 23.02.2013 “On the protection of citizens' health from the effects of ambient tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption”. b.m.: Specialized legal website ConsultantPlus. (In Russ.) Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”. б.м.: Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515.
2. Christensen TM, Møller L, Jørgensen T, Pisinger C. The impact of the Danish smoking ban on hospital admissions for acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):65-73. doi:10.1177/2047487312460213.
3. Séguire F, Ferreira C, Cambou JP, Carrière I, Thomas D. Changes in hospitalization rates for acute coronary syndrome after a two-phase comprehensive smoking ban. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1575-82. doi:10.1177/2047487313500569.
4. Cox B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of stepwise introduction of smoke-free legislation on population rates of acute myocardial infarction deaths in Flanders, Belgium. *Heart*. 2014;100(18):1430-5. doi:10.1136/heartjnl-2014-305613.
5. Barone-Adesi F, Gasparrini A, Vizzini L, et al. Effects of Italian Smoking Regulation on Rates of Hospital Admission for Acute Coronary Events: A Country-Wide Study. *PLOS ONE*. 2011;6(3):e17419. doi:10.1371/journal.pone.0017419.
6. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1249-55.
7. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359:482-91.
8. Kontsevaya AV, Agishina TA, Gambaryan MG, et al. Impact of Anti-tobacco Policy Measures on Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Hospitalization Rates in Three Russian Regions. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2020;5:37-44. (In Russ.) Концевая А.В., Агишина Т.А., Гамбарян М.Г. и др. Влияние мер антитабачной политики на уровень госпитальной заболеваемости острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в трех регионах Российской Федерации. *Экология человека*. 2020;5:37-44. doi:10.33396/1728-0869-2020-5-37-44.
9. Gambaryan MG, Drapkina OM. The Integral Scale to measure Implementation of Federal Tobacco Control Law in Russian

- regions. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(6):50-9. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Интегральная шкала оценки реализации Федерального антитабачного закона в российских регионах. Профилактическая медицина. 2020;23(6):50-9. doi:10.17116/profmed20202306150.
10. Gambaryan MG, Drapkina OM. Impact of implementation of Tobacco control legislative measures on smoking prevalence in 10 Russian Federal Subjects from 2013 to 2018. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(2):44-51. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018гг. Профилактическая медицина. 2021;24(2):44-51. doi:10.17116/profmed20212402144.
11. Federal State Statistics Service Regions of Russia. Socio-economic indicators — 2020. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики Регионы России. Социально-экономические показатели — 2020г. https://gks.ru/bgd/regl/b20_14p/Main.htm.
12. Federal State Statistics Service. Results of selective observation of behavioral factors affecting the health of the population in 2013 and 2018. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения в 2013 и 2018гг Поведенческие факторы 2013 (gks.ru), ПФСЗН-2018 (gks.ru) (Дата обращения: 15.11.2019).
13. Federal State Statistics Service. The results of a sample observation on the health status of the population in 2019. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения о состоянии здоровья населения в 2019г. СЗН-2019 (gks.ru). (Дата обращения: 20.02.2020).
14. Herman PM, Walsh ME. Hospital Admissions for Acute Myocardial Infarction, Angina, Stroke, and Asthma After Implementation of Arizona's Comprehensive Statewide Smoking Ban. Am J Public Health. 2011;101:3:491-6. doi:10.2105/AJPH.2009.179572.
15. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. BMJ. 2004;328:977-80.
16. Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C, et al. Reduction in the Incidence of Acute Myocardial Infarction Associated With a Citywide Smoking Ordinance. Circulation. 2006;114:1490-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.615245.
17. Barnett R, Pearce J, Moon G, et al. Assessing the effects of the introduction of the New Zealand Smokefree Environment Act 2003 on Acute Myocardial Infarction hospital admissions in Christchurch, New Zealand. Aust N Z J Public Health. 2009;33(6):515-20. doi:10.1111/j.1753-6405.2009.00446.x.
18. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. Internat J Epidemiol. 2017;46(1):348-55. doi:10.1093/ije/dyw098.
19. Kontsevaia AV, Agishina TA, Gambarian MG, et al. Interrupted time series analysis as a way to evaluate the effectiveness of population-based preventive measures: a methodology for and an example of evaluation of the impact of tobacco control legislation on hospitalizations for acute coronary syndrome. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):40-7. (In Russ.) Концевая А.В., Агишина Т.А., Гамбарян М.Г. и др. Анализ прерванных временных рядов как способ оценки эффективности мер популяционной профилактики: методология и пример оценки влияния антитабачного законодательства на госпитализации с острым коронарным синдромом. Профилактическая медицина. 2019;22(6):40-7. doi:10.17116/profmed20192206140.
20. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1387n dated December 24, 2012 "On approval of the standard of emergency medical care for acute coronary syndrome without ST segment elevation". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1387н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST". <https://minzdrav.gov.ru/documents/8709-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1387n-ob-utverzhdenii-standarta-skoroy-meditsinskoy-pomoschi-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-bez-pod-ema-segmenta-st>.
21. Seo DC, Torabi MR. Reduced admissions for acute myocardial infarction associated with a public smoking ban: matched controlled study. J Drug Educ. 2007;37(3):217-26. doi:10.2190/DE.37.3.a.
22. Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, et al. Effects of new smoking regulations in Italy. Ann Oncol. 2006;17(2):346-7. doi:10.1093/annonc/mdj070.
23. Gorini G, Chellini E, Galeone D. What happened in Italy? A brief summary of studies conducted in Italy to evaluate the impact of the smoking ban. Ann Oncol. 2007;18(10):1620-2. doi:10.1093/annonc/mdm279.
24. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? Eur Heart J. 2005;26:1719-25.
25. Brocco S, Fedeli U, Schievano E, et al. Effect of the new diagnostic criteria for ST-elevation and non-ST-elevation acute myocardial infarction on 4-year hospitalization: an analysis of hospital discharge records in the Veneto Region. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006;7:45-50.
26. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. Am J Public Health. 2010;100(4):684-92. doi:10.2105/AJPH.2008.147173.

Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19

Шогенова Л.В.¹, Чыонг Тхи Тует¹, Крюкова Н.О.¹, Юсупходжаева К.А.¹,
Позднякова Д.Д.¹, Ким Т.Г.^{1,2}, Черняк А.В.³, Калманова Е.Н.^{1,2}, Медведев О.С.⁴,
Куропаткина Т.А.⁴, Варфоломеев С.Д.^{5,6,7}, Рябоконь А.М.^{6,7}, Свитич О.А.⁸,
Костинов М.П.⁸, Kunio Ibaraki⁹, Hiroki Maehara¹⁰, Чучалин А.Г.¹

¹ФГАОВ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы “Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия; ³“Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России. Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакологии. Москва, Россия; ⁵“Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта” Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия; ⁶Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук. Москва, Россия; ⁷Химический факультет ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Москва, Россия; ⁸ФГБНУ “Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова”. Москва, Россия; ⁹Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ¹⁰Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan

Ингаляционный водород (“активная форма водорода” (АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$)) обладает мощными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами. В последнее время используется в ряде экспериментальных и клинических исследований.

Цель. Изучить безопасность и эффективность ингаляций (АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$) в реабилитационной программе пациентов перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), в период выздоровления.

Материал и методы. В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов, перенесших COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), с постковидным синдромом (МКБ-10: U09.9) в период выздоровления, имеющие клинические проявления синдрома хронической усталости (СХУ), получавшие стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости (МКБ-10: G93.3): физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию препаратами, содержащими магний, витамины группы В и L-карнитин. Участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, n=30) ежедневно получала ингаляции АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$ в течение 90 мин на протяжении 10 сут. (аппарат “SUISONIA” Япония), 2-я группа (контрольная, n=30) получала стандартную терапию. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и среднему возрасту: в основной группе — 53 (22; 70) лет, в контрольной — 51 (25; 70) лет. Всем пациентам в 1-е и на 10-е сут. наблюдения определяли биологические маркеры системного воспаления, транспорта кислорода, метаболизма лактата, внутрилегочного шунтирования, 6-минутного нагрузочного теста и эндотелиальной функции сосудов.

Результаты. В основной группе было выявлено снижение показателей: индекса ригидности (SI) с $8,8 \pm 1,8$ до $6,8 \pm 1,5$ м/с ($p < 0,0001$), активности аланинаминотрансферазы с $24,0 \pm 12,7$ до $20,2 \pm 10,61$ Ед/л ($p < 0,001$), уровня лактата венозной крови с $2,5 \pm 0,8$ до $1,5 \pm 1,0$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровня лактата капиллярной крови с $2,9 \pm 0,8$ до $2,0 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,0001$), расчетного показателя внутрилегочного шунта крови (Q_s/Q_t , по методу Берггрена, 1942г.) с $8,98 \pm 5,7$ до $5,34 \pm 3,2$ ($p < 0,01$), количества лейкоцитов с $6,64 \pm 1,57$ до $5,92 \pm 1,32 \times 10^9$ Ед/л и увеличение следующих параметров: индекса отражения (RI) с $46,67 \pm 13,26$ до $63,32 \pm 13,44\%$ ($p < 0,0001$), минимальной сатурации крови кислородом (SpO_2) во время нагрузки с $92,25 \pm 2,9$ до $94,25 \pm 1,56\%$ ($p < 0,05$), прямого билирубина с $2,99 \pm 1,41$ до $3,39 \pm 1,34$ ммоль/л, ($p < 0,01$), парциального напряжения кислорода венозной крови (PvO_2) с $26,9 \pm 5,0$ до $34,8 \pm 5,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), сатурации венозной крови (SvO_2) с $51,8 \pm 0,20,6$ до $61,1 \pm 0,18,1\%$ ($p < 0,05$), парциального напряжения кислорода капиллярной крови (PcO_2) с $48,7 \pm 15,4$ до $63,8 \pm 21,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), сатурации капиллярной крови (ScO_2) с $82,2 \pm 4,2$ до $86,2 \pm 4,8\%$ ($p < 0,01$), пройденного расстояния за 6 мин с $429 \pm 45,0$ до 569 ± 60 м.

Заключение. Ингаляционная терапия АФВ; $(\text{H}_2\text{O})_m$ в реабилитационной программе пациентов, перенесших COVID-19, в период выздоровления, оказалась безопасным и высокоэффективным лечебным методом. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений скрытой гипоксемии, повышения толерантности к физической нагрузке, снижения эндотелиальной дисфункции. Из лабораторных тестов отмечается уменьшение числа

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Luda_Shog@list.ru

Тел.: +7 (926) 215-37-06

[Шогенова Л.В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-9285-9303, Чыонг Тхи Тует — аспирант, ORCID: 0000-0003-4049-1994, Крюкова Н.О. — аспирант, ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-8167-0959, Юсупходжаева К.А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-4108-8067, Позднякова Д.Д. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7410-4297, Ким Т.Г. — ассистент кафедры, врач терапевт, ORCID: 0000-0001-6862-3069, Черняк А.В. — к.м.н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-2001-5504, Калманова Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-8681-7569, Медведев О.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8942-4851, Куропаткина Т.А. — лаборант кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-1027-8703, Варфоломеев С.Д. — д.х.н., профессор, член-корр. РАН, директор, научный руководитель ИБХФ, профессор, ORCID: 0000-0003-2793-0710, Рябоконь А.М. — к.х.н., с.н.с., н.с., ORCID: 0000-0001-9043-9129, Свитич О.А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-1757-8389, Костинов М.П. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-1382-9403, Kunio Ibaraki — Emeritus Professor, ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara — Associate Professor, ORCID: 0000-0001-5897-9213, Чучалин А.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-6808-5528].

лейкоцитов, нормализация метаболизма лактата, снижение фракции внутрилегочного шунтирования крови справа-налево.

Ключевые слова: водород, активная форма водорода (H_2O_m), COVID-19, постковидный синдром, реабилитация, лактат, транспорт кислорода, скрытая гипоксемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/07-2021

Рецензия получена 23/08-2021

Принята к публикации 06/09-2021



Для цитирования: Шогенова Л. В., Чьонг Тхи Туэт, Крюкова Н. О., Юсупходжаева К. А., Позднякова Д. Д., Ким Т. Г., Черняк А. В., Калманова Е. Н., Медведев О. С., Куропаткина Т. А., Варфоломеев С. Д., Рябokon А. М., Свитич О. А., Костин М. П., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Чучалин А. Г. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2986. doi:10.15829/1728-8800-2021-2986

Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19

Shogenova L. V.¹, Truong Thi Tuet¹, Kryukova N. O.¹, Yusupkhodzhaeva K. A.¹, Pozdnyakova D. D.¹, Kim T. G.^{1,2}, Chernyak A. V.³, Kalmanova E. N.^{1,2}, Medvedev O. S.⁴, Kuropatkina T. A.⁴, Varfolomeev S. D.^{5,6,7}, Ryabokon A. M.^{6,7}, Svitich O. A.⁸, Kostinov M. P.⁸, Kunio Ibaraki⁹, Hiroki Maehara¹⁰, Chuchalin A. G.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia; ²D. D. Pletnev City Clinical Hospital. Moscow, Russia;

³Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia. Moscow, Russia; ⁴Faculty of Fundamental Medicine, Department of Pharmacology, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁵Institute of Physicochemical Foundations of the Functioning of Neural Network and Artificial Intelligence, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ⁶N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences. Moscow, Russia; ⁷Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia;

⁸I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. Moscow, Russia; ⁹Department of Orthopedic Surgery, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus. Okinawa, Japan; ¹⁰Hyperbaric Medicine, University of the Ryukyus Hospital. Okinawa, Japan

Active hydrogen inhalation (H_2O_m) has powerful antioxidant and antiapoptotic effects. In recent years, it has been used in a number of experimental and clinical studies.

Aim. To study the safety and effectiveness of inhalation of the "active form of hydrogen" ($AFV(H_2O_m)$) in the rehabilitation program of coronavirus disease 2019 (COVID-19) survivors during the recovery period.

Material and methods. This randomized controlled parallel prospective study included 60 COVID-19 survivors with post-COVID-19 syndrome (ICD-10: U09.9) during the recovery period, with clinical manifestations of chronic fatigue syndrome (CFS), who received standard therapy in accordance with the management protocol of patients with CFS (ICD-10: G93.3): physiotherapy and medication therapy with drugs containing magnesium, B vitamins and L-carnitine. The patients were divided into 2 groups. The experimental group ($n=30$) included patients who received hydrogen inhalation for 90 minutes every day during 10 days (SUISONIA hydrogen inhalation device, Japan). The control group ($n=30$) consisted of patients who received standard therapy. In both groups, patients were comparable in sex and mean age: in the experimental group — 53 (22; 70) years, in the control group — 51 (25; 70) years. Biological markers of systemic inflammation, oxygen transport, lactate metabolism, intrapulmonary shunting, 6-minute walk test, and vascular endothelial function were determined in all patients on the 1st and 10th days of follow-up.

Results. In the experimental group, a decrease in following parameters was revealed: stiffness index (SI), from 8.8 ± 1.8 to 6.8 ± 1.5 ($p < 0.0001$); ALT, from 24.0 ± 12.7 to 20.22 ± 10.61 U/L ($p < 0.001$); venous blood lactate, from 2.5 ± 0.8 to 1.5 ± 1.0 mmol/L ($p < 0.001$); capillary blood lactate, from 2.9 ± 0.8 to 2.0 ± 0.8 mmol/L ($p < 0.0001$); estimated pulmonary shunt fraction (Q_s/Q_t , Berggren equation, 1942) from 8.98 ± 5.7 to 5.34 ± 3.2 ($p < 0.01$); white blood cells, from 6.64 ± 1.57 to 5.92 ± 1.32 $10^9/L$. In addition, we revealed an increase in the refractive index (RI) from $46.67 \pm 13.26\%$ to $63.32 \pm 13.44\%$ ($p < 0.0001$), minimum blood oxygen saturation (SpO_2) from 92.25 ± 2.9 to $94.25 \pm 1.56\%$ ($p < 0.05$), direct bilirubin from 2.99 ± 1.41 to 3.39 ± 1.34 $\mu mol/L$ ($p < 0.01$), partial oxygen tension (PvO_2) from 26.9 ± 5.0 to 34.8 ± 5.6 mm Hg ($p < 0.0001$), venous oxygen saturation (SvO_2) from 51.8 ± 0.20 to 61.1 ± 0.18 ($p < 0.05$), partial capillary oxygen tension (PcO_2) from

48.7 ± 15.4 to 63.8 ± 21.2 mm Hg ($p < 0.01$), capillary oxygen saturation (ScO_2) from 82.2 ± 4.2 to $86.2 \pm 4.8\%$ ($p < 0.01$), distance in 6 minute walk test from 429 ± 45.0 to 569 ± 60 m.

Conclusion. Inhalation therapy with H_2O_m in the rehabilitation program of COVID-19 survivors during the recovery period is a safe and highly effective method. Manifestations of silent hypoxemia and endothelial dysfunction decreased, while exercise tolerance increased. As for laboratory tests, a decrease in the white blood cell count, estimated pulmonary shunt fraction and lactate content parameters was revealed.

Keywords: hydrogen, active hydrogen (H_2O_m), COVID-19, post-COVID-19 syndrome, rehabilitation, lactate, oxygen transport, silent hypoxemia.

Relationships and Activities: none.

Shogenova L. V.* ORCID: 0000-0001-9285-9303, Truong Thi Tuet ORCID: 0000-0003-4049-1994, Kryukova N. O. ORCID: 0000-0002-8167-0959, Yusupkhodzhaeva K. A. ORCID: 0000-0002-4108-8067, Pozdnyakova D. D. ORCID: 0000-0002-7410-4297, Kim T. G. ORCID: 0000-0001-6862-3069, Chernyak A. V. ORCID: 0000-0002-2001-5504, Kalmanova E. N. ORCID: 0000-0002-8681-7569, Medvedev O. S. ORCID: 0000-0001-8942-4851, Kuropatkina T. A. ORCID: 0000-0003-1027-8703, Varfolomeev S. D. ORCID: 0000-0003-2793-0710, Ryabokon A. M. ORCID: 0000-0001-9043-9129, Svitich O. A. ORCID: 0000-0003-1757-8389, Kostinov M. P. ORCID: 0000-0002-1382-9403, Kunio Ibaraki ORCID: 0000-0003-4641-6979, Hiroki Maehara ORCID: 0000-0001-5897-9213, Chuchalin A. G. ORCID: 0000-0002-6808-5528.

*Corresponding author: Luda_Shog@list.ru

Received: 06/07-2021

Revision Received: 23/08-2021

Accepted: 06/09-2021

For citation: Shogenova L. V., Truong Thi Tuet, Kryukova N. O., Yusupkhodzhaeva K. A., Pozdnyakova D. D., Kim T. G., Chernyak A. V., Kal-

manova E. N., Medvedev O. S., Kuropatkina T. A., Varfolomeev S. D., Ryabokon A. M., Svitich O. A., Kostinov M. P., Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, Chuchalin A. G. Hydrogen inhalation in rehabilitation program

of the medical staff recovered from COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2986. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2986

АД — артериальное давление, АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ — активная форма водорода, КТ — компьютерная томография, МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра, СХУ — синдром хронической усталости, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2), PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, RI — индекс отражения, SaO_2 — сатурация артериальной крови, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), SI — индекс ригидности, SpO_2 — сатурация (насыщение) крови кислородом, SvO_2 — сатурация венозной крови, ScO_2 — сатурация капиллярной крови, HCO_3^- — ионы бикарбоната, PvO_2 — парциальное напряжение кислорода в венозной крови, PvCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови, PaCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови, PcO_2 — парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови, PcCO_2 — парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови.

Введение

О положительном влиянии водорода при патологических состояниях было известно уже с 1880-х гг. Несмотря на это, в медицинских кругах не обращали внимания на его свойства вплоть до XX в. Недавние исследования, как фундаментальные, так и клинические, подтвердили, что водород является важным физиологическим регуляторным фактором, обладающим антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами.

В основе настоящего исследования лежат терапевтические эффекты ингаляций АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$, так называемого ингаляционного водорода¹. Водород — это простейшая молекула в природе, которая ранее считалась инертным газом. Он играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, посредством которых регулирует функционирование антиоксидантной системы.

В нормальных условиях молекула водорода неактивна. Сила связи между атомами в молекуле водорода равна 2,3 эВ. Чтобы разорвать эту связь, необходима дополнительная энергия. Для этой цели используется аппарат “SUISONIA” (Япония), с помощью которого водород, поступающий из хранилища металлгидридов через носовую канюлю в организм человека, находится в химически активном состоянии. Кроме того, АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ имеет геометрические размеры в 2 раза меньшие, чем исходная молекула и, соответственно, обладает вдвое большей проникающей способностью. По этой причине использование для ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$, полученного из металлгидридных источников, более эффективно.

Впервые о терапевтических эффектах ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ было сообщено в 1975 г после эксперимента на мышинной модели плоскоклеточной карциномы кожи [1]. За последние два десятилетия было опубликовано >1000 работ об эффективности АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$. Водород, обладая антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, функционирует как “селективный” поглотитель гидроксильных радикалов ($\cdot\text{OH}$) и пероксинитрита (ONOO^-), что было подтверждено в работе в 2007 г Ohsawa I, et al. [2].

АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ ингибирует индуцированное окислительным стрессом воспалительное повреждение

тканей путем снижения концентрации провоспалительных и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α [3, 4], других биологических соединений, например, молекулы межклеточной адгезии-1, негистонового ядерного белка HMGB1 (High-Mobility Group Protein B1) [5], ядерного фактора каппа В (Nuclear Factor kB, NF-kB) [6] и простагландина E2 [7]. АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ улучшает выживаемость и снижает органное повреждение путем снижения уровня цитокинов и других провоспалительных соединений в сыворотке и тканях [8].

АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ эффективно проникает в биомембраны, достигая клеточных ядер и митохондрий; может легко проникать через гематоэнцефалический барьер путем газодиффузии, в то время как большинство антиоксидантных соединений такой способностью не обладают [9].

Анализ предшествующих научных исследований по проблеме оценки эффективности АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ указывает на его терапевтический эффект при таких заболеваниях как сепсис, синдром полиорганной недостаточности, а также в периоде реконвалесценции [10].

АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ может ингибировать коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов [11].

Были проведены работы, доказывающие, что газообразная молекула водорода и обогащенный водородом физиологический раствор оказывают защитное действие при окислительном повреждении органов, включая легкие и мозг [12].

На основании литературных данных было сделано предположение об эффективности применения АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), в отдаленном периоде болезни для снижения признаков гипоксемии, метаболических нарушений, интоксикации и синдрома хронической усталости (СХУ).

Целью настоящего совместного исследования с японскими коллегами было изучение безопасности и эффективности ингаляций “активной формы водорода” (АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$) в реабилитационной программе пациентов перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в период выздоровления.

Работа по применению ингаляций АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ в реабилитационной программе у лиц перенесших COVID-19 выполняется впервые.

¹ Японские авторы предлагают пользоваться термином “активная форма водорода” (АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов в группах
на момент включения в исследование Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показатель	Контрольная группа, n=30	Основная группа, n=30	Значение p
Возраст (лет)	51 (25; 70)	53 (22; 70)	p=0,738
Пол (м/ж)	4/26	5/25	p=0,718
Период после заболевания COVID-19 (мес.)	7 (1; 9)	7 (2; 9)	p=0,668
ИМТ (кг/м ²)	30 (23,3; 47,5)	29 (19,72; 56,1)	p=0,738
ЧСС (уд./мин)	76 (63; 98)	78 (53; 93)	p=0,945
SpO ₂ , %	97 (94; 99)	97 (94; 99)	p=0,437
Количество курящих (n)	6	8	p=0,542
Количество медицинских работников, имеющих в анамнезе хронические заболевания респираторного тракта (n)	3	5	p=0,448
Количества медицинских работников, имеющих в анамнезе аллергические заболевания (n)	8	10	p=0,574

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Материал и методы

В рандомизированное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены 60 пациентов (медицинский персонал ГБУЗ “ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ”), перенесших COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) с мая по ноябрь 2020г, с постковидным синдромом (международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10): U09.9) [13] в период выздоровления, имеющие клинические проявления СХУ. Все получали стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с СХУ (МКБ-10: G93.3): физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию препаратами, содержащими магний, витамины группы В и L-карнитин. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (Основная) — 30 человек, которые получали стандартную терапию и ингаляции АФВ:(Н₂О)_м на протяжении 10 сут. и 2 группа (Контрольная) — 30 медицинских работников, которые получали только стандартную терапию. Распределение участников исследования на Основную или Контрольную группу осуществляли с помощью генератора случайных чисел. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты, включенные в исследование, во время острой фазы COVID-19 получали лечение в связи с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, согласно временным методическим рекомендациям: “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19” (Версии 5, 6, 7, утвержденные Минздравом России 08.03.2020, 28.04.2020, 03.06.2020, соответственно).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ “ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы № 10-20 от 20.04.2020.

Критерии включения. Пациенты: 1) сотрудники ГБУЗ “ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы; 2) в возрасте >18 лет; 3) при наличии отрицательного теста к рибонуклеиновой кислоте коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции на момент исследования; 4) при наличии документально подтвержденной компьютерной томографии (КТ) легких с признаками заболевания при COVID-19 (диффузного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла); 5) при наличии 2 больших и не <6 малых диагностических признаков СХУ

(МКБ-10: G93.3) согласно критериям, разработанным Американским национальным центром хронической усталости (периодическая или усиливающаяся периодами усталость, отсутствие улучшения общего состояния после сна или длительного отдыха, плохая переносимость физической нагрузки, общая мышечная слабость, нарушения сна, психоэмоциональные нарушения, ухудшение памяти и внимания, тяжелые головные боли, которые ранее не наблюдались); 6) с отсутствием признаков респираторных нарушений (кашель, мокрота, одышка).

Критерии не включения. Пациенты: 1) нуждающиеся в респираторной поддержке; 2) с признаками острой и декомпенсированной формы сердечной недостаточности; 3) с признаками острой и с обострением хронической дыхательной недостаточности; 4) с острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.; 5) с острым инфарктом миокарда в течение последних 6 мес.; 6) с сахарным диабетом в стадии декомпенсации; 7) беременность; 8) длительно применяющие (>14 дней) иммунодепрессанты (в т.ч. топические и системные глюкокортикостероиды или иммуномодулирующие (противовирусные) препараты в течение 6 мес.; 9) имеющие в анамнезе онкологические заболевания.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в “Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации”, 1964г, последнего пересмотра 2013г, и в декларации ЮНЕСКО “Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека”, 2005г.

При обследовании пациентов была выявлена проблема избыточной массы тела и склонность к ожирению. Характеристика степени поражения легких пациентов по данным КТ легких в острый период заболевания COVID-19 представлена на рисунке 1.

Дизайн исследования. Всем пациентам исходно, до момента рандомизации, проводили оценку частоты дыхательных движений, сердечных сокращений, уровня артериального давления (АД); КТ легких, эхокардиографии — сердечный выброс, среднее давление в легочной артерии, пульсоксиметрию (SpO₂), спирометрию. После рандомизации, в 1-е сут. терапии и на 10-е сут. исследования оценивали: показатели эндотелиальной функции, полученные методом плетизмографии (индекс ригид-

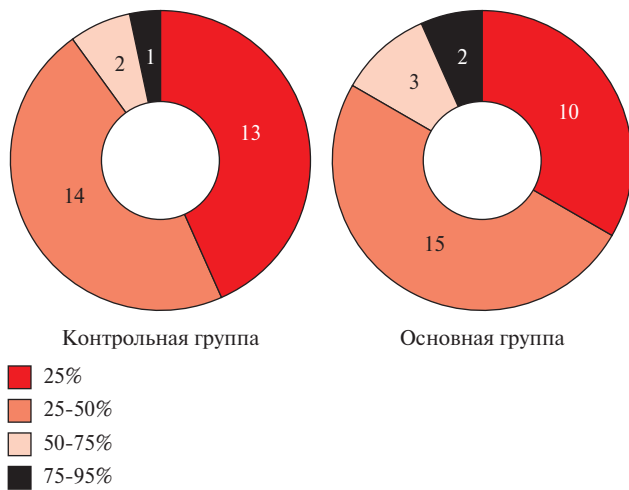


Рис. 1 Степень поражения легких пациентов по данным КТ в острый период заболевания COVID-19.



Рис. 2 Дизайн исследования.

ности, SI), индекс отражения (RI), проводили капилляроскопию, пульсоксиметрию (SpO_2), нагрузочный тест 6-минутной ходьбой; оценивали показатели газового состава артериальной, венозной и капиллярной крови (рН, парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), сатурацию артериальной крови (SaO_2); концентрацию ионов бикарбоната (HCO_3^-) и лактата артериальной крови, парциальное напряжение кислорода в венозной крови (PvO_2), парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови ($PvCO_2$), сатурацию венозной крови (SvO_2); концентрацию HCO_3^- и лактата венозной крови, парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови (PcO_2), парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови ($PcCO_2$), сатурацию капиллярной крови (ScO_2); концентрацию HCO_3^- и лактата капиллярной крови); расчетные данные внутрилегочного шунта (Qs/Q_t по Бергрену, 1942); показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты), результаты биохимического исследования крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, ферритин, С-реактивный белок, прокальцитонин), коагулограмму крови. Дизайн исследования, представленный на рисунке 2, был утвержден на



Рис. 3. Пациенты во время проведения реабилитационной программы атомарным водородом.

совместном, международном совещании участников рабочей группы от 19.11.2020, протокол № 3.

Ингаляционная терапия активной формой водорода.

Ингаляционная терапия АФВ; $(H_2O)_m$ проводилась через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом “SUISONIA” Японии). Все пациенты подвергались процедуре ежедневно, на протяжении 10 сут., в течение 90 мин согласно инструкции применения оборудования и опыта работы японских коллег (рисунок 3).

Статистический анализ. Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 и STATISTICA 12.0. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рандомизацию групп по исходным количественным показателям осуществляли с помощью непарного t-теста и критерия Манна-Уитни, сравнение качественных данных проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Для того, чтобы установить одновременное влияние группы и продолжительности воздействия, а также оценить взаимодействие между этими факторами, использовали двухфакторный дисперсионный анализ Two-way ANOVA. В случае, если данные были непригодны к анализу в исходном виде, использовали преобразованные в логарифмы значения, после чего проводилась проверка нормальности и преобразованные данные подвергали дисперсионному анализу. При выявлении различий для попарного сравнения групп использовали парный и непарный t-тест для анализа зависимых и независимых выборок, соответственно. При попарном сравнении групп с распределением, отличным от нормального, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых — критерий Манна-Уитни. Исключение статистических выбросов проводили с использованием критерия ROUT при Q не $>1\%$. Качественные данные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение ($Mean \pm SD$) или медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала ($Q_{25}; Q_{75}$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проведения ингаляционной терапии АФВ; $(H_2O)_m$ объективных, связанных с процедурой, побочных эффектов у пациентов выявлено не было. Из исследования на 3-и сут. в Контрольной группе выбыли 3 участника, а в Основной группе на

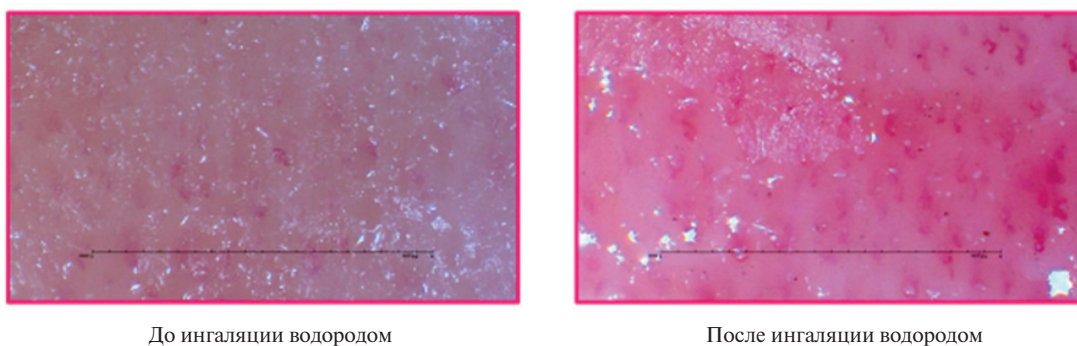


Рис. 4 Капилляроскопия пациента до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_{\text{m}})$ (микроскоп с автофокусировкой VIEWTY).

Таблица 2

Показатели системного воспаления

Показатель	Контрольная группа 1-е сут.	Контрольная группа 10-е сут.	Основная группа 1-е сут.	Основная группа 10-е сут.
Лейкоциты (10×9 Ед/л)	$6,54 \pm 1,23$ (n=25)	$6,55 \pm 1,08$ (n=25)	$6,64 \pm 1,57$ (n=22)	$5,92 \pm 1,32^*$ (n=22)
Лимфоциты (%)	$35,41 \pm 6,23$ (n=25)	$35,82 \pm 7,9$ (n=25)	$31,61 \pm 5,49$ (n=22)	$32,40 \pm 6,84$ (n=22)
С-реактивный белок (мг/л)	$1,44 \pm 1,3$ (n=23)	$2,86 \pm 3,09$ (n=23)	$1,96 \pm 1,75$ (n=17)	$1,86 \pm 1,54$ (n=17)
Эозинофилы (%)	$2,62 \pm 1,47$ (n=23)	$2,87 \pm 2,30$ (n=23)	$1,89 \pm 1,08$ (n=22)	$1,92 \pm 1,16$ (n=22)
Миелоциты (%)	$0,28 \pm 0,13$ (n=25)	$0,28 \pm 0,13$ (n=25)	$0,25 \pm 0,08$ (n=22)	$0,28 \pm 0,13$ (n=22)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	$52,52 \pm 8,04$ (n=24)	$51,24 \pm 6,1$ (n=24)	$55,94 \pm 6,3$ (n=22)	$54,07 \pm 12,9$ (n=22)
СОЭ (%)	$8,30 \pm 6,52$ (n=24)	$8,12 \pm 5,82$ (n=24)	$8,95 \pm 8,51$ (n=22)	$8,81 \pm 8,80$ (n=22)

Примечание: * — Основная группа 1-е сут. vs 10-е сут., $p < 0,05$. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

2-е и 3-и сут. выбыли 2 пациента по причине несоблюдения требований протокола и подписанного добровольного информированного согласия.

В итоге в Основной группе было 27 пациентов, в Контрольной группе — 28 пациентов. Все полученные результаты были разделены на блоки клинических исследований: эндотелиальная функция сосудов; биологические маркеры системного воспаления крови; нагрузочный тест 6-минутной ходьбы; транспорт кислорода и внутрилегочное шунтирование.

Эндотелиальная функция сосудов

Исходно в исследованной выборке величина SI в Контрольной группе, в среднем, составила $8,1 \pm 2,0$ м/с, а в Основной группе — $8,8 \pm 1,8$ м/с, $p > 0,05$. На фоне ингаляционной терапии АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_{\text{m}})$ в Контрольной группе отмечалось незначительное повышение SI с $8,19 \pm 2,0$ до $8,5 \pm 2,0$ м/с, в Основной группе, напротив, отмечалось достоверное снижение SI с $8,8 \pm 1,8$ до $6,8 \pm 1,5$ м/с (на $23 \pm 3\%$) ($p < 0,0001$), что также статистически значимо отличалось от результатов Контрольной группы в конечной точке наблюдения ($p < 0,01$).

Средние значения начальной величины RI пульсовой волны, связанного с тонусом мелких артерий, в Контрольной и Основной группах исходно различались: $59,5 \pm 11,86$ и $46,67 \pm 13,27\%$, соответственно ($p < 0,01$). Спустя 10 сут. ежедневных ингаляций АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_{\text{m}})$ в Контрольной группе

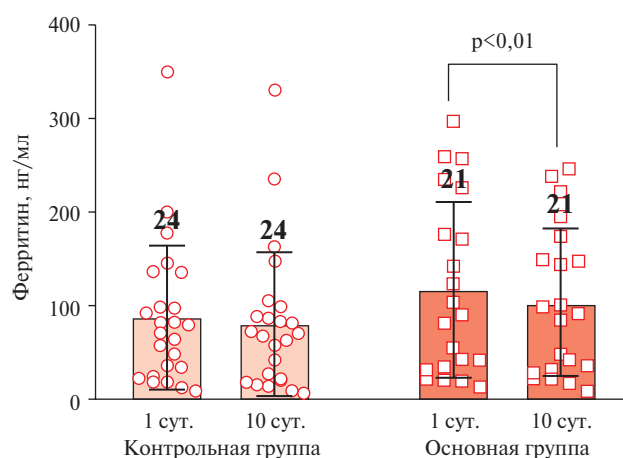


Рис. 5 Содержание ферритина в крови в 1-е и 10-е сут.

изменений по этому показателю не наблюдалось. В Основной группе в течение 10 сут. отмечался достоверный рост RI с $46,67 \pm 13,26$ до $63,32 \pm 13,44\%$ ($p < 0,0001$). У всех пациентов исходно сосудистый рисунок был обеднен: снижена плотность капиллярной сети. После ингаляции возросла численность капилляров на 1 мм длины дистальной фаланги каждого пальца, изменился размер капилляров, их ширина, длина и диаметр. На рисунке 4 представлен фотоснимок капилляроскопии валика ногтевого ложа одного из испытуемых до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_{\text{m}})$.

Таблица 3

Динамика показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования

Показатель	Единицы измерения	Контрольная группа (n=27)		Основная группа (n=28)	
		1-е сут.	10-е сут.	1-е сут.	10-е сут.
Артериальная кровь					
pH	-	7,38±0,08	7,40±0,04	7,35±0,15	7,40±0,0
PaO ₂	мм рт.ст.	86,0±10,1	88,9±4,8	82,28±6,0 [§]	89,5±5,7
PaCO ₂	мм рт.ст.	41,4±3,2	42,5±2,5	41,53±4,1	42,1±3,3
SaO ₂	%	93,9±3,8*	95,8±2,2	93,6±2,3	96,5±2,1
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	26,1±2,1	26,64±1,6	25,66±3,0	25,5±2,8
Лактат	ммоль/л	1,74±0,5	2,04±0,4	2,06±0,9	1,10±0,5
Венозная кровь					
pH	-	7,35±0,03	7,35±0,13	7,35±0,03	7,33±0,04
PaO ₂	мм рт.ст.	31,0±6,1*. [§]	36,0±4,8	26,9±5	34,8±5,6
PaCO ₂	мм рт.ст.	50,34±6,7	46,3±7,2	50,9±8,1	50,2±6,3
SaO ₂	%	64,6±14,4	66,5±18,3	51,8±20,6*	61,1±18,1
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	26,13±2,1	26,6±1,6	25,6±3,0	25,5±2,7
Лактат	ммоль/л	2,05±0,6 [§]	1,1±0,8	2,51±0,8 [§]	1,55±1,0
Капиллярная кровь					
pH	-	7,33±0,03	7,35±0,04	7,36±0,07	7,36±0,04
PaO ₂	мм рт.ст.	41,8±5,1 [†]	56,7±5,4	48,7±15,4 [†]	63,8±21,2
PaCO ₂	мм рт.ст.	46,5±4,2	44,1±5,5*	43,3±6,7	39,7±5,5
SaO ₂	%	80,8±1,6 [§]	84,8±2,2	82,2±4,2 [§]	86,2±4,8
HCO ₃ ⁻	ммоль/л	29,5±3,0	27,9±3,0	29,0±3,6	27,5±3,3
Лактат	ммоль/л	1,77±0,4*	1,24±0,3**	2,9±0,8	2,0±0,8
Расчетные данные внутрилегочного шунта					
Qs/Qt	%	7,14±5,5	4,32±1,35	8,98±5,07 [†]	5,34±3,2

Примечание: 1-е сут. vs 10-е сут.: * — p<0,05, † — p<0,01, § — p<0,001, || — p<0,0001; Контрольная группа vs Основная группа: † — p<0,05, # — p<0,01, ** — p<0,0001. pH — водородный показатель.

Маркеры системного воспаления

Результаты динамики показателей системного воспаления представлены в таблице 2, из которой видно, что изменения касались только уровня лейкоцитов, который в Основной группе достоверно снизился на 10-е сут.

Биохимическое исследование крови

При сравнении результатов после ингаляционной терапии на 10-е сут. достоверных изменений активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина в Контрольной группе не наблюдалось. В Основной группе отмечено достоверное снижение АЛТ с 24,0±12,7 до 20,22±10,61 Ед/л (p<0,001), увеличение уровня прямого билирубина с 2,99±1,41 до 3,39±1,34 мкмоль/л, (p<0,01). Результат динамики содержания ферритина в крови представлен на рисунке 5, который демонстрирует достоверное снижение его уровня на 10-е сут. в Основной группе.

Нагрузочный тест с 6-минутной ходьбой

Средняя величина пройденного расстояния во время 6-минутной ходьбы исходно в Основной группе была выше, чем в Контрольной группе и составляла 430±45 и 397±30 м соответственно (p<0,001). К концу наблюдения на 10-е сут., до-

стоверное увеличение расстояния, пройденного в течение 6 мин, до 569±60 м отмечалось только в Основной группе (p<0,0001). Сравнение результатов двух групп, полученных на 10-е сут., показало, что данный параметр был, в среднем, на 30% выше в группе, подвергшейся ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м), чем в Контрольной группе (p<0,0001).

У всех пациентов в состоянии покоя отмечались нормальные показатели пульсоксиметрии (SpO₂), однако на фоне нагрузки фиксировалась десатурация. При сравнении этого показателя на 1-е и 10-е сут. достоверной разницы между группами не было. Внутри группы, подвергшейся ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м), отмечался достоверный рост минимальной SpO₂ с 92,25±2,9 до 94,25±1,56% (p<0,05), чего не отмечалось в Контрольной группе.

Транспорт кислорода

Результаты показателей кислотно-основного равновесия, транспорта кислорода и внутрилегочного шунтирования представлены в таблице 3. На 10-е сут. на фоне ингаляционной терапии АФВ;(Н(Н₂О)_м) было отмечено достоверное увеличение PaO₂ (p<0,0001) и уровня лактата в крови (p<0,0001).

Уровень лактата артериальной крови в Основной группе был ниже в сравнении с Контрольной группой ($p < 0,0001$). Кроме того, в Основной группе наблюдалось достоверное снижение фракции внутрилегочного шунта более чем на 60% ($p < 0,01$). В Контрольной группе на 10-е сут. отмечено увеличение PaO_2 ($p < 0,01$) и содержания лактата ($p < 0,05$) только в венозной и капиллярной крови.

Обсуждение

Согласно данным Института глобальных медицинских наук Калифорнийского университета, в группе риска заболевания COVID-19 на первом месте стоят врачи, медицинские сестры и технический персонал, работающий в медицинских учреждениях [14].

Страны, столкнувшиеся с пандемией в конце 2019г и первые месяцы 2020г, пережили существенный подъем заболеваемости и смертности среди медицинского персонала вследствие COVID-19 [15].

В ГБУЗ “ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ” г. Москвы заболеваемость COVID-19 среди сотрудников составляла от 30 до 100% в зависимости от профиля отделения и вида оказываемой помощи. Наиболее высокая заболеваемость наблюдалась в отделениях экстренной медицины: в первую очередь, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, а также неврологии и кардиологии. Тяжелые последствия COVID-19 выявляются у этих пациентов как в подостром, так и в восстановительном периоде и требуют реабилитации в связи с существенным снижением качества жизни.

В результате научных исследований, проведенных с 2020 по 2021гг, были выявлены временные критерии подострого синдрома и периода выздоровления пациентов, перенесших COVID-19 [16].

В данной статье рассмотрены СХУ, как один из ведущих симптомокомплексов периода выздоровления пациентов, перенесших COVID-19, и влияние ингаляционной терапии АФВ; $(H_2O)_m$ на динамику течения болезни.

Существуют различные причины развития СХУ у пациентов, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2:

- прямое повреждение органов и тканей вирусом во время затяжного течения болезни, а также во время реанимационных мероприятий и при обострении хронических заболеваний в острый период [17];
- дисфункция структур головного мозга в области лимбической системы и гипоталамуса [18];
- дисрегуляция взаимодействия парасимпатической и симпатической нервных систем [19];
- прямое повреждающее действие вирусных частиц на эндотелий сосудов [20];
- персистенция вируса в организме человека [21];
- изменения уровня циркулирующего серотина вследствие нарушения гемостаза [22];

— наличие тромбов, а также продуктов их лизиса в капиллярах и венах, провоцирующих воспалительную реакцию [23].

Процесс репликации вируса SARS-CoV-2 сопровождается нарушением в системе окислительно-восстановительных реакций гомеостаза человека, увеличением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушением печеночного клиренса кортизола. В конечном счете, все эти метаболические процессы влияют на азотистый обмен. Постепенное восстановление баланса азота происходит позже, в подострый период и в фазу восстановления, когда исчезают клинические признаки острого заболевания. Все эти изменения, возможно обуславливают метаболические нарушения, и дисфункцию соединительной ткани сосудов, “скрытую” гипоксемию, которые клинически проявляются в виде СХУ.

Из 100% сотрудников нашей клиники, заболевших COVID-19, на момент исследования 99% приступили к своим профессиональным обязанностям, но большинство из них нуждались в реабилитационных мероприятиях.

В последнее время среди реабилитационных мероприятий особое место занимает использование ингаляций газовой смеси с активной формой водорода АФВ; $(H_2O)_m$. Вдыхание 1-4% АФВ; $(H_2O)_m$ продемонстрировало эффективность и безопасность. Ни у одного пациента в исследовании в период выздоровления от COVID-19 на фоне ингаляции АФВ; $(H_2O)_m$ и по окончании процедуры осложнений не возникло.

Ингаляционная терапия АФВ; $(H_2O)_m$ сопровождалась достоверным снижением лейкоцитов и повышением лимфоцитов — маркеров воспаления, что является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта активной формы водорода.

Продemonстрированы уникальные преимущества применения АФВ; $(H_2O)_m$. У всех пациентов исследуемой когорты изначально отмечались признаки эндотелиальной дисфункции как проявление прямого повреждения эндотелия, нарушения коагуляции, частично вызванного свободными радикалами. Улучшение показателей эндотелиальной функции SI и RI также является следствием антиоксидантного и противовоспалительного эффекта терапии активной формой водорода.

Снижение признаков эндотелиальной дисфункции позволило восстановить гемореологический баланс крови, нарушение которого неизбежно приводит к поражению органов и развитию полиморфной патологии [24].

У всех пациентов обеих групп наблюдались признаки скрытой гипоксемии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокий показатель внутрилегочного шунта крови. Статистически достоверное повышение PaO_2 , SaO_2 , снижение фрак-

ции шунта крови на фоне ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ связано с улучшением микроциркуляции, что было наглядно продемонстрировано на снимках, сделанных во время капилляроскопии до и после ингаляции АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ (рисунок 4). Восстановление кровообращения и транспорта кислорода обуславливает восстановление уровня лактата, снижение анаэробной нагрузки на организм и повышение толерантности к физической нагрузке.

Заключение

Ингаляционная терапия АФВ; $(\text{H}(\text{H}_2\text{O})_m)$ в реабилитационной программе пациентов, перенесших

COVID-19, в период выздоровления, оказалась безопасным и высокоэффективным лечебным методом. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения проявлений скрытой гипоксемии, повышения толерантности к физической нагрузке, снижения эндотелиальной дисфункции. Из лабораторных тестов отмечается уменьшение числа лейкоцитов, нормализация метаболизма лактата и снижение фракции внутривенного шунтирования крови справа-налево.

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

Литература/References

1. Dole M, Wilson FR, Fife WP. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*. 1975;190(4210):152-4. doi:10.1126/science.1166304.
2. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*. 2007;13(6):688-94. doi:10.1038/nm1577.
3. Shao A, Wu H, Hong Y, et al. Hydrogen-Rich Saline Attenuated Subarachnoid Hemorrhage-Induced Early Brain Injury in Rats by Suppressing Inflammatory Response: Possible Involvement of NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):3462-76. doi:10.1007/s12035-015-9242-y.
4. Tian Y, Guo S, Zhang Y, et al. Effects of Hydrogen-Rich Saline on Hepatectomy-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction in Old Mice. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2579-84. doi:10.1007/s12035-016-9825-2.
5. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury. *Am J Transplant*. 2008;8(10):2015-24. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02359.x.
6. Chen H, Sun YP, Li Y, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates the severity of L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(2):308-13. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.005.
7. Kawasaki H, Guan J, Tamama K. Hydrogen gas treatment prolongs replicative lifespan of bone marrow multipotential stromal cells in vitro while preserving differentiation and paracrine potentials. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(3):608-13. doi:10.1016/j.bbrc.2010.06.009.
8. Xie K, Yu Y, Zhang Z, et al. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. *Shock*. 2010;34(5):495-501. doi:10.1097/SHK.0b013e3181def9aa.
9. Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):586-94. doi:10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
10. Ge L, Yang M, Yang NN, et al. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017;8(60):102653-73. doi:10.18632/oncotarget.21130.
11. Qian L, Wu Z, Cen J, et al. Medical Application of Hydrogen in Hematological Diseases. *Medical Application of Hydrogen in Hematological Diseases*. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3917393. doi:10.1155/2019/3917393.
12. Kawamura T, Huang CS, Tochigi N, et al. Inhaled hydrogen gas therapy for prevention of lung transplant-induced ischemia/reperfusion injury in rats. *Transplantation*. 2010;90(12):1344-51. doi:10.1097/TP.0b013e3181fe1357.
13. MKB-10. (In Russ.) МКБ-10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. (08.09.2021).
14. Chen YH, Glymour M, Riley A, et al. Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic among Californians 18-65 years of age, by occupational sector and occupation: March through November 2020. *PLoS One*. 2021;16(6). doi:10.1371/journal.pone.0252454.
15. Ing EB, Xu QA, Salimi A, et al. Physician deaths from corona virus (COVID-19) disease. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):370-4. doi:10.1093/occmed/kqaa088.
16. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
17. Yong SJ. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Preprints*. 2020; 2020120242. doi:10.20944/preprints202012.0242.v1.
18. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415-24. doi:10.1084/jem.20050828.
19. Hajra A, Mathai SV, Ball S. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-62. doi:10.1007/s40265-020-01377-x.
20. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
21. Melo G, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.11.18.388819.
22. Drobizhev MY. COVID-19 and selective serotonin reuptake inhibitors. Clinical protective effects of fluvoxamine in patients with COVID-19. *Nervnye bolezni*. 2020;(3):52-57. (In Russ.) Дробижев М. Ю. COVID-19 и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Клинические протективные эффекты флувоксамина у пациентов с COVID-19. *Нервные болезни*. 2020;(3):52-57. doi:10.24411/2226-0757-2020-12230.
23. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880-5. doi:10.1073/pnas.1005743107.
24. Mayanskaya SD, Antonov AR, Popova AA, et al. Early markers of endothelial dysfunction in the dynamics of the development of arterial hypertension in young people. *Kazanskij Med J*. 2009;90;1:32-7. (In Russ.) Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А. и др. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90;1:32-7.

ОПРЕДЕЛЯЙ. ПРОГНОЗИРУЙ. ДЕЙСТВУЙ.

Высококчувствительный тропонин I ARCHITECT STAT
High Sensitive Troponin I в практике **терапевта?**

Теперь – ДА!

Новое дополнительное назначение
высококчувствительного теста
на тропонин I Abbott
для стратификации сердечно-
сосудистого риска асимптомных
индивидуумов в амбулаторной
практике.

Больше информации
на www.corelaboratory.abbott
и www.ru.abbott

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Все упомянутые товарные знаки являются товарными знаками либо группы
компаний Abbott, либо их соответствующих владельцев. Все представленные
фотографии носят исключительно иллюстративный характер. Любой человек,
изображенный на таких фотографиях, может быть моделью
© 2021 Abbott. ADD-133919-RUS-RU



Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19

Каменская О. В.¹, Климова А. С.¹, Логинова И. Ю.¹, Ломиворотов В. Н.¹,
Чернявский А. М.¹, Ломиворотов В. В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Новосибирск; ²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». Новосибирск, Россия

Цель. Оценить ближайшие и отдаленные результаты реваскуляризации миокарда (РМ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019).

Материал и методы. В период с апреля по август 2020 г. в регистр Центра включены 550 больных ИБС с ОКС. В экстренном порядке проведены чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (n=499) и коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (n=51). Срок наблюдения — 6 мес. Проанализирована структура осложнений после РМ и влияние на нее COVID-19.

Результаты. Исследуемая когорта представлена больными ИБС >65 лет. У 23% выявлен ОКС с подъемом сегмента ST, у 59,1% зарегистрирован острый инфаркт миокарда, в остальных случаях — нестабильная стенокардия. В госпитальном периоде после РМ из сердечно-сосудистых осложнений преобладала фибрилляция предсердий (4,7%). В данный период выявлено 29 (5,3%) случаев инфицирования COVID-19. В раннем периоде после РМ летальность зарегистрирована у 3 (0,5%) человек от осложнений COVID-19. В отдаленном периоде после РМ зарегистрировано 4 (0,7%) случая нефатального инсульта, повторная РМ проведена в 7,1% случаев. Общая летальность — 1,3% (n=7), из них от осложнений COVID-19 умерло 57,1% больных. В подгруппе больных, перенесших КШ, отмечено наибольшее количество госпитальных осложнений, где ведущими явились экссудативный плеврит, фибрилляция предсердий и анемический синдром. Из инфицированных COVID-19 больных, пневмония в раннем и отдаленном послеоперационном периодах зарегистрирована в 48,3 и 61,3% случаях, соответственно. Пневмония ассоциирована с дыхательной недо-

статочностью, нарушениями функции сердца и анемическим синдромом. Риск развития пневмонии на фоне COVID-19 на протяжении всего периода наблюдения выше у больных с ОКС, которым было выполнено КШ (отношение шансов 19,4; доверительный интервал: 13,3-26,1; p<0,001). Общая выживаемость составила 98,7%.

Заключение. Присоединение COVID-19 у больных с ОКС после РМ вносит коррективы в послеоперационные осложнения. Доля пневмонии на фоне COVID-19 у больных с ОКС в госпитальном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах после РМ значительно превышает таковую в общей популяции. Ведущим фактором, ассоциированным с развитием пневмонии на фоне COVID-19 у больных с ОКС, является выполнение КШ в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/04-2021

Рецензия получена 24/05-2021

Принята к публикации 09/06-2021



Для цитирования: Каменская О. В., Климова А. С., Логинова И. Ю., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2876. doi:10.15829/1728-8800-2021-2876

Single-center register of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome in the context of COVID-19 pandemic

Kamenskaya O. V.¹, Klinkova A. S.¹, Loginova I. Yu.¹, Lomivorotov V. N.¹, Chernyavsky A. M.¹, Lomivorotov V. V.^{1,2}

¹Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; ²Novosibirsk National Research State University. Novosibirsk, Russia

Aim. To assess the short- and long-term outcomes of myocardial revascularization (MR) in patients with coronary artery disease (CAD) and

acute coronary syndrome (ACS) in the context of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asya_klinkova@mail.ru

Тел.: +7 (905) 095-20-75

[Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Климова А. С.* — к.м.н., н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Логинова И. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Ломиворотов В. Н. — д.м.н., профессор Отдела высшего и дополнительного профессионального образования центра высшего и дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-2399-563X, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, зав. научно-исследовательским отделом анестезиологии и реаниматологии, профессор Зеркальной кафедры анестезиологии и реаниматологии профессора Зельмана В. Л. Института медицины и психологии В. Зельмана, ORCID: 0000-0001-8591-6461].

Material and methods. In the period from April to August 2020, 550 patients with CAD and ACS were included in the register. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty (n=499) and on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) (n=51) were performed. The follow-up period lasted 6 months. The pattern of complications after MR and effects of COVID-19 were analyzed.

Results. The studied cohort is represented by patients with CAD >65 years old. ST segment elevation ACS was detected in 23%, acute myocardial infarction — in 59,1%, in other cases — unstable angina. During hospitalization after MR, atrial fibrillation prevailed among cardiovascular complications (4,7%). During this period, 29 (5,3%) patients were diagnosed with COVID-19. In the short-term period after MR, 3 (0,5%) people died due to COVID-19 complications. In the long-term period after MR, 4 (0,7%) cases of non-fatal stroke were registered, while repeated MR — in 7,1%. The all-cause mortality rate was 1,3% (n=7), of which 57,1% of patients died due to COVID-19 complications. In the subgroup of patients who underwent CABG, the greatest number of in-hospital complications was noted, where exudative pleurisy, atrial fibrillation and anemia prevailed. Of the patients with COVID-19, pneumonia in the short- and long-term postoperative periods was recorded in 48,3 and 61,3%, respectively. Pneumonia is associated with respiratory failure, cardiac dysfunction, and anemia. The risk of COVID-19 pneumonia during the entire follow-up period was higher in patients with ACS who underwent CABG (odds ratio, 19,4; confidence interval: 13,3-26,1; p<0,001). The overall survival rate was 98,7%.

Conclusion. COVID-19 infection in patients with ACS after MR effects pattern of postoperative complications. The proportion of COVID-19

pneumonia in patients with ACS in hospital, short- and long-term postoperative periods after MR significantly exceeds that in the general population. The leading factor associated with COVID-19 pneumonia in patients with ACS is on-pump CABG.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial revascularization, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Klinkova A. S.* ORCID: 0000-0003-2845-930X, Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Lomivorotov V. N. ORCID: 0000-0003-2399-563X, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461.

*Corresponding author: asya_klinkova@mail.ru

Received: 12/04-2021

Revision Received: 24/05-2021

Accepted: 09/06-2021

For citation: Kamenskaya O. V., Klinkova A. S., Loginova I. Yu., Lomivorotov V. N., Chernyavsky A. M., Lomivorotov V. V. Single-center register of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome in the context of COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2876. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2876

ДИ — доверительные интервалы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, РМ — реваскуляризация миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, COVID-19 — COOronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COOronaVirus Disease 2019), вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), является серьезным вызовом для мировой медицинской науки и практического здравоохранения [1]. Группу высокого риска осложнений COVID-19 составляют больные ишемической болезнью сердца (ИБС), в особенности пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) [2]. Независимо от эпидемиологической обстановки, больные ИБС с ОКС при неэффективности консервативной терапии нуждаются в неотложной хирургической помощи [3]. Это требует разработки оптимальной маршрутизации данных больных при экстренной реваскуляризации миокарда (РМ) и тактики дальнейшего ведения с целью профилактики инфицирования и развития осложнений COVID-19. Трудности с ранней диагностикой и многообразие клинических форм COVID-19 усложняют данные задачи [3].

Проведение РМ у больных с ОКС направлено, прежде всего, на снижение уровня смертности как в госпитальном, так и в отдаленном периодах после операции [4].

Пандемия COVID-19, особенно ее начальный этап с ограничением работы лечебно-профиллак-

тических учреждений и профильных стационаров, а также соблюдением/несоблюдением режима самоизоляции могла привести к росту различных неблагоприятных событий как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после РМ у больных с ОКС [5]. В связи с этим изучение данной когорты больных в настоящее время является наиболее актуальным.

Цель исследования — оценить ближайшие и отдаленные результаты РМ у больных ИБС с ОКС на фоне пандемии COVID-19 по данным одноцентрового регистра.

Материал и методы

Обследовано 550 больных ИБС с ОКС, поступивших для экстренной РМ в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России за период с апреля по август 2020г включительно. Средний возраст больных — 66,8±3,9 лет. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

На догоспитальном этапе исследуемым больным с ОКС в кардиологическом отделении стационара по месту жительства проводили медикаментозную тера-

пию следующими группами препаратов: антиагреганты, антикоагулянты, тромболитики, нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, статины, симптоматические средства.

РМ выполнялась в виде чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) или коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Определение показаний к хирургическому лечению, а также вида РМ и техники ее проведения осуществлялось согласно рекомендациям по РМ Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS — European Association for Cardio-Thoracic Surgery) [6]. При решении вопроса о методе РМ учитывался клинический статус пациента: возраст, сопутствующая патология, мобильность, функция левого желудочка, противопоказания к применению двойной антиагрегантной терапии. Также проводили посегментарный анализ поражений коронарных артерий (КА): общее количество стенозов КА, количество гемодинамически значимых стенозов ($\geq 50\%$ диаметра сосуда) КА и гемодинамически значимых стенозов основных ветвей КА. Учитывались выраженность извитости и кальциноза КА, препятствующих адекватному выполнению стентирования, анатомия КА, наличие материала для шунтов. Расчет количества баллов по анатомической шкале тяжести поражения коронарного русла SYNTAX проводили с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com>). У всех больных анализировали временные показатели: длительность болевого синдрома до проведения РМ, время от госпитализации в Центр до РМ (время дверь-баллон/КШ). ЧТКА осуществлялась с использованием стентов с лекарственным покрытием. При выполнении КШ в качестве графтов использовались: внутренняя грудная артерия, лучевая артерия, аутовена.

Диагностировали острый инфаркт миокарда (ИМ) на основании клинико-инструментальных данных с учетом уровня кардиоспецифических маркеров некроза в крови. Для определения локализации и степени поражения коронарного русла всем больным выполняли коронароангиографию.

При госпитализации у всех больных с ОКС проводили сбор эпидемиологического анамнеза, термометрию экспресс-тест (результат в течение 24 ч) на наличие COVID-19, рентгенографию органов грудной клетки, клинический анализ крови. Диагноз COVID-19 подтверждался с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2, материал получен с помощью мазка из носоглотки и ротоглотки.

Ведение и оперативное лечение больных с ОКС осуществляли с соблюдением противоэпидемического режима: отдельная палата для пациента, проведение операции в изолированной рентген-операционной, использование средств индивидуальной защиты. РМ у больных с ОКС проводилась в первые сутки (часы) госпитализации. В связи с этим, результаты теста на COVID-19 были получены уже после проведения оперативного лечения.

При подтверждении диагноза COVID-19 и/или развитии после РМ симптомов инфекционного процесса больных с ОКС переводили в изоляционный блок и при стабилизации состояния направляли в инфекционное медучреждение с рекомендациями по кардиоваскулярной терапии.

Все пациенты получали стандартное лечение согласно документу Министерства здравоохранения Российской Федерации “Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”, версии 4-7 [7]. В зависимости от характера течения заболевания терапия включала следующие группы препаратов: противовирусные, антибактериальные, антикоагулянты, противовоспалительные, жаропонижающие.

Для пациентов, направленных в специализированное инфекционное медучреждение, медицинскую документацию получали по электронным каналам связи.

В госпитальном периоде фиксировались: послеоперационные осложнения, случаи инфицирования COVID-19, пневмония на фоне COVID-19, летальность. За комбинированную конечную точку принимали: неблагоприятные сердечно-сосудистые события, повторную РМ, любые оперативные вмешательства, двустороннюю полисегментарную пневмонию, вызванную COVID-19, летальный исход после РМ и включительно до 6 мес.

Статистический анализ проводили с помощью программ Statistica 6.1 (USA). Использовали параметрические методы статистики с вычислением среднего значения (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD) и непараметрические — с вычислением медианы (Me) с интерквартильным размахом (25 и 75 перцентиль, %). Для определения факторов риска развития осложнений после РМ использовали модель однофакторной логистической регрессии. Указаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Достоверными принимали значения при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-функциональная характеристика больных ИБС с ОКС отражена в таблице 1. Исследуемая когорта представлена пациентами >65 лет, $>50\%$ из которых мужского пола. У 23% больных был выявлен ОКС с подъемом сегмента ST, в остальных случаях по данным электрокардиографии зарегистрированы пациенты без подъема сегмента ST. Время от начала развития болевого синдрома до проведения РМ в среднем составило 2 сут. Время от поступления в специализированный Центр до выполнения РМ (время дверь-баллон/КШ) в среднем не превышало 7 ч. Необходимо отметить, что в 61% случаев исследуемые больные ранее перенесли РМ преимущественно в виде эндоваскулярного вмешательства (80,3%).

У исследуемых больных в 59,1% случаев был зарегистрирован острый ИМ, в остальных случаях — нестабильная стенокардия. Из коморбидной патологии наибольший процент составили больные с ожирением ($>40\%$), сахарный диабет 2 типа наблюдался в 25% случаев. Из общей когорты ЧТКА выполнена у 499 (90,7%) больных. У 51 (9,3%) пациента из-за невозможности проведения эндоваскулярного вмешательства, было выполнено КШ в условиях ИК. Высокая частота проведения КШ обусловлена следующими причинами: у всех па-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ИБС с ОКС

Показатель	(n=550)
Возраст, М±SD	66,8±3,9
Мужчины, n (%)	368 (66,9)
ОКСпST, n (%)	127 (23,1)
ОКСбпST, n (%)	423 (76,9)
Нестабильная стенокардия, n (%)	225 (40,9)
Острый ИМ, n (%)	325 (59,1)
Шкала SYNTAX (баллы), М±SD	14,8±4,5
Стенозы КА, всего, М±SD	3,8±0,6
Гемодинамически значимые стенозы, всего, М±SD	2,7±0,7
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА, М±SD	2,0±0,6
Время от начала болевого синдрома до проведения РМ (часы), М±SD	48,9±13,2
Время от госпитализации в стационар до проведения РМ (часы), М±SD	6,9±2,5
Гипертоническая болезнь, n (%)	522 (94,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	137 (24,9)
Ожирение, n (%)	235 (42,7)
ФП, n (%)	104 (18,9)
Хроническая ишемия нижних конечностей, n (%)	72 (13,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	33 (6,0)
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	93 (16,9)
Онкологические заболевания, n (%)	19 (3,5)
Язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки, n (%)	66 (12)
ИМ в анамнезе, n (%)	291 (52,9)
Инсульт в анамнезе, n (%)	58 (10,5)
ЧТКА в анамнезе, n (%)	269 (48,9)
КШ в анамнезе, n (%)	66 (12)
Курение, n (%)	126 (22,9)
ФВ ЛЖ (%), М±SD	55,1±5,8
ФИП ПЖ (%), М±SD σ	43,2±2,4
Скорректированный по возрасту индекс коморбидности Чарльсона (баллы), М±SD	5,0±0,8

Примечание: ОКСпST — ОКС с подъемом сегмента ST, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФИП ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка.

циентов выявлено многососудистое (≥ 3) диффузное поражение коронарного русла с сужениями КА $\geq 75\%$; в 50% случаев наблюдались окклюзии КА, в 25% случаев — рестенозы стентированных ранее сегментов КА и выраженный кальциноз. Следует подчеркнуть, что Центр оказывает высокотехнологичную кардиохирургическую помощь, включая больных с ОКС и разной степенью сложности поражения КА. В связи с этим, доля проведения КШ может превышать таковую в других клиниках, осуществляющих в большей степени эндоваскулярные вмешательства.

Таблица 2

Интра-, послеоперационные показатели и осложнения у больных ИБС с ОКС

Больные ИБС с ОКС перенесшие ЧТКА (n=499)	
Количество стентов, М±SD	1,2±0,4
ФП, n (%)	12 (2,4)
Частые желудочковые экстрасистолы, n (%)	7 (1,4)
Анемический синдром, n (%)	3 (0,6)
Переливание эритроцитарной массы, n (%)	1 (0,2)
Пневмония, вызванная COVID-19, n (%)	2 (0,4)
Дыхательная недостаточность, n (%)	2 (0,4)
Длительность госпитализации (сут.), М±SD	2,5±1,1
Госпитальная летальность, n (%)	0
Больные ИБС с ОКС перенесшие КШ в условиях ИК (n=51)	
Количество шунтов, (Ме, 25-75%)	2 (1-3)
ФП, n (%)	14 (27,5)
Частые желудочковые экстрасистолы, n (%)	4 (7,8)
Анемический синдром, n (%)	13 (25,5)
Переливание эритроцитарной массы, n (%)	4 (7,8)
Сердечная недостаточность, n (%)	8 (15,7)
Экссудативный плеврит, n (%)	29 (56,9)
Сердечно-легочная недостаточность, n (%)	4 (7,8)
Энцефалопатия, n (%)	6 (11,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (2)
Все неврологические осложнения, n (%)	7 (13,7)
Имплантация кардиостимулятора, n (%)	4 (7,8)
Рестернотомия, n (%)	2 (3,9)
Пневмония, вызванная COVID-19, n (%)	7 (13,7)
Дыхательная недостаточность, n (%)	7 (13,7)
Искусственная вентиляция легких (часы), (Ме, 25-75%)	6,0 (4,1-7,5)
Пребывание в отделении интенсивной терапии (часы), (Ме, 25-75%)	46,0 (26,2-54,4)
Длительность госпитализации (сут.), (Ме, 25-75%)	15,3 (10,3-19,1)
Госпитальная летальность, n (%)	0

В таблице 2 отображены интра-, послеоперационные показатели и осложнения у больных ИБС с ОКС в 2-х подгруппах: 1) пациенты, перенесшие ЧТКА; 2) пациенты, перенесшие КШ в условиях ИК.

Наибольшее количество госпитальных осложнений выявлено у больных, перенесших КШ в условиях ИК, из которых ведущими явились экссудативный плеврит, фибрилляция предсердий (ФП) и анемический синдром. Летальность за данный период в обеих подгруппах не зарегистрирована. В течение раннего периода после РМ (30 сут.) летальность в общей когорте зарегистрирована у 3 (0,5%) человек. Причиной летального исхода во всех случаях явилась легочно-сердечная недостаточность на фоне тяжелого течения двусторонней пневмонии, вызванной COVID-19. Из числа инфицированных больных это составило 10,3%.

Таблица 3

Взаимосвязь двусторонней полисегментарной пневмонии, вызванной COVID-19, с осложнениями в госпитальном периоде после РМ у больных ИБС с ОКС

Осложнения	ОШ	95% ДИ	p
Дыхательная недостаточность	8,7	5,2-11,7	<0,001
ФП	7,6	4,1-13,4	<0,001
Сердечная недостаточность	4,1	2,4-8,5	0,001
Анемический синдром	3,4	1,9-5,8	0,001

В госпитальном периоде в исследуемой когорте больных с ОКС всего было выявлено 29 (5,3%) случаев инфицирования COVID-19. В подгруппе больных, перенесших КШ, зарегистрировано 9 (17,6%) случаев инфицирования COVID-19. Из них у 7 (77,8%) больных развилась двусторонняя полисегментарная пневмония. В подгруппе больных, перенесших ЧТКА, отмечено 20 (4%) случаев инфицирования COVID-19. Пневмония на фоне данного заболевания развилась у 2 (10%) больных.

В раннем периоде после РМ (30 сут.) у исследуемых больных новых случаев инфицирования COVID-19 зарегистрировано не было. В течение госпитального и раннего послеоперационного периодов двусторонняя полисегментарная пневмония зафиксирована у 14 (48,3%) человек. При этом у 85,7% пневмония развилась после КШ в условиях ИК. Случаи COVID-19 средней степени тяжести (без развития пневмонии) за данный период были зафиксированы у 11 (37,9%) больных, бессимптомное течение заболевания — у 4 (13,8%).

В таблице 3 показана взаимосвязь двусторонней полисегментарной пневмонии, вызванной COVID-19, с осложнениями в госпитальном периоде после РМ у больных ИБС с ОКС.

По данным однофакторного регрессионного анализа, развившаяся в госпитальном периоде после РМ пневмония на фоне COVID-19, ассоциирована не только с дыхательной недостаточностью, но и с нарушениями функции сердца и развитием анемического синдрома.

Результаты наблюдения больных ИБС с ОКС в течение 6 мес. после РМ представлены в таблице 4.

Из исследуемой когорты выбыли 12 человек, с которыми не удалось связаться по телефону. Из 38 больных, которым была проведена повторная РМ, в 22 (57,9%) случаях выполнена ЧТКА в качестве поэтапной реваскуляризации КА. У 6 (15,8%) пациентов проведена ЧТКА по причине рестеноза/реокклюзии стентированного сегмента КА, у 2 (5,3%) больных — в связи ретромбозом стентированного сегмента КА. Из-за прогрессирования атеросклер-

Таблица 4

Результаты наблюдения больных ИБС с ОКС в течение 6 мес. после РМ

Показатель	n=535
ИМ, n (%)	0
Инсульт, n (%)	4 (0,7)
ЧТКА, n (%)	35 (6,5)
КШ в условиях ИК, n (%)	3 (0,6)
Реваскуляризация внутренней сонной артерии, n (%)	6 (1,1)
Реваскуляризация периферических сосудов, n (%)	2 (0,4)
Протезирование аортального клапана, n (%)	2 (0,4)
Общее количество хирургических операций, n (%)	48 (9)
Количество новых случаев COVID-19, n (%)	31 (5,8)
Новые случаи пневмонии на фоне COVID-19, n (%)	19 (3,6)
Общее количество случаев COVID-19 (госпитальный, ранний послеоперационный и отдаленный периоды), n (%)	60 (11,2)
Общее количество случаев пневмонии на фоне COVID-19 (госпитальный, ранний послеоперационный и отдаленный периоды), n (%)	33 (6,2)
Отдаленная летальность, n (%)	4 (0,7)
Общая летальность, n (%)	7 (1,3)

ротического процесса в КА у 5 больных выполнена ЧТКА, у 3 — КШ в условиях ИК, что составило 21% из общего числа повторных РМ.

За весь период наблюдения общая летальность в исследуемой когорте составила 7 (1,3%) человек. Среди них от осложнений COVID-19 умерли 4 (57,1%) человека, от онкологического заболевания — 2 (28,6%) и 1 (14,3%) вследствие острой сердечной недостаточности после протезирования аортального клапана. Общая выживаемость составила 98,7%.

В отдаленном периоде после РМ новые случаи COVID-19 были выявлены у 31 (5,8%) больного ИБС. Среди них у 61,3% развилась двусторонняя полисегментарная пневмония, что потребовало лечения в специализированном инфекционном медучреждении. Таким образом, за весь период наблюдения (госпитальный, ранний послеоперационный и отдаленный периоды) у больных, перенесших РМ по поводу ОКС, зафиксировано 11,2% случаев заражения COVID-19. Повторных случаев заболевания COVID-19 не выявлено. Следует отметить, что риск развития пневмонии на фоне COVID-19 в госпитальном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах после РМ значительно выше у больных ИБС, которым было показано и выполнено экстренное КШ в условиях ИК — ОШ 19,4; ДИ: 13,3-26,1 ($p<0,001$). Исходно эта категория пациентов характеризуется более тяжелым диффузным поражением коронарного русла с наличием окклюзий, выраженного кальциноза, что увеличивает риски осложнений после РМ.

Обсуждение

В настоящее время при развитии ОКС предпочтительным видом терапии является чрескожное коронарное вмешательство как малоинвазивный метод хирургического лечения [4]. После ЧТКА чаще всего возникают специфические осложнения: острые окклюзии, перфорации КА, дислокации/миграции стента, тромбоз/рестеноз стента и т.д. Осложнения, связанные с поражением других органов и систем (инсульт, внутреннее кровотечение, почечная недостаточность), встречаются гораздо реже [8]. При нецелесообразности или невозможности проведения ЧТКА больным с ОКС выполняют КШ в условиях ИК. Данная методика позволяет произвести полное восстановление кровотока в измененных сосудах, включая артерии с диффузным коронароатеросклерозом. Структура послеоперационных осложнений в данном случае существенно меняется. Это связано с системной реакцией организма на ИК, которая может сопровождаться дисфункцией различных органов и систем [9].

Оказание неотложной помощи больным ИБС с ОКС в условиях пандемии COVID-19 влечет за собой дополнительные риски, связанные с инфицированием, а также развитием осложнений инфекционного заболевания. Это, в свою очередь, может внести существенные коррективы в структуру осложнений после РМ и увеличить риск летального исхода [3].

В настоящем исследовании у больных ИБС с ОКС в течение госпитального и раннего послеоперационного периодов после РМ в 48,3% случаев развилась двусторонняя пневмония на фоне инфицирования COVID-19. В отдаленном периоде после РМ (через 6 мес.) данное осложнение зафиксировано у 61,3% больных среди новых случаев COVID-19. У пациентов, которым было показано и проведено экстренное КШ в условиях ИК, значительно увеличивались шансы развития двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне инфицирования COVID-19 в госпитальном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах после РМ. Помимо дыхательной недостаточности, пневмония была ассоциирована с развитием ФП, сердечной недостаточности и анемического синдрома после РМ. Все эти факторы утяжеляют течение послеоперационного периода, продлевая срок госпитализации. Согласно литературным источникам, в общей популяции различных стран развитие пневмонии на фоне инфицирования COVID-19 наблюдалось в пределах 10-25% [10, 11].

Высокий процент двусторонней пневмонии на фоне инфицирования COVID-19 у исследуемых больных с ОКС, ассоциированный с проведением КШ в условиях ИК, обусловлен смежными патофизиологическими механизмами влияния ИК и COVID-19 на органы и системы. На фоне прогрессирования заболевания у больных ИБС открытое хирургическое вмешательство усугубляет нарушения

в системе гемостаза. Активация системного воспалительного ответа в результате прохождения крови через поверхности физиологического контура ИК, изменение тонуса микрососудов ведут к редукции капиллярного кровотока, нарушению системной и регионарной перфузии тканей и развитию тканевой гипоксии [12]. Присоединение COVID-19 усугубляет системный воспалительный ответ, где, как и в первом случае он опосредован регуляторными молекулами — цитокинами, включающими каскад активации и синтеза острофазных белков и медиаторов воспаления, молекул адгезии, стимуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки [13]. В связи с этим, для профилактики развития тяжелых осложнений и снижения летальности у больных ИБС с ОКС, которым показано КШ, в условиях ИК при возможности стабилизации состояния необходимо проведение операции в экстренно-отсроченном порядке после получения результатов теста на COVID-19.

Общая летальность за весь период наблюдения в исследуемой когорте больных составила 1,3%. Среди них от осложнений COVID-19 умерло 57,1% больных. Непосредственной причиной летального исхода явилась легочно-сердечная недостаточность на фоне тяжелого течения двусторонней полисегментарной пневмонии.

Ограничения исследования. В исследуемой когорте больных с ОКС в отдаленном периоде после РМ реальное число новых случаев COVID-19 может превышать представленные данные, т.к. не все пациенты выполняли тест на выявление данного инфекционного заболевания. В итоге, доля больных с пневмонией на фоне COVID-19 среди общего количества инфицированных может несколько отличаться от данных, приведенных в настоящем исследовании.

Заключение

Одной из уязвимых групп больных ИБС в условиях пандемии COVID-19 являются пациенты с ОКС, нуждающиеся в экстренной РМ.

Присоединение COVID-19 в госпитальном периоде после РМ у больных ИБС с ОКС вносит определенные коррективы в структуру послеоперационных осложнений. Доля развития двусторонней пневмонии на фоне COVID-19 у больных с ОКС в госпитальном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах после РМ значительно превышает таковую в общей популяции. Ведущим фактором, ассоциированным с развитием пневмонии на фоне COVID-19 в госпитальном, раннем послеоперационном и отдаленном периодах после РМ у больных с ОКС, является выполнение КШ в условиях ИК.

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

Литература/References

1. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34. doi:10.1016/s1473-3099(20)30086-4.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Namitokov AM, Ishevskaya OP, Fetisova VI, et al. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection covid-19 pandemic. *Russ J Cardiol.* 2020;25(4):3854. (In Russ.) Намиток А. М., Ишевская О. П., Фетисова В. И. и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3854. doi:10.15829/1560-4071-2020-3854.
4. Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YN, et al. Long-term results of different approaches to revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multiple coronary atherosclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(4):29-34. (In Russ.) Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Неворова Ю. Н. и др. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):29-34. doi:10.17116/terarkh201789429-34.
5. Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya.* 2020;30(5):688-99. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология.* 2020;30(5):688-99. doi:10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
6. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
7. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) v. 7 (2020 June 03). Russian. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf. (In Russ.) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
8. Zhunuspekova A, Mansurova J, Karazhanova L. Independent predictors of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Wang Y, editor. *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0247304. doi:10.1371/journal.pone.0247304.
9. Neurological Complications of On-Pump versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *International Journal of Science and Research (IJSR).* Int J Sci Res. 2017;6(7):2174-7. doi:10.21275/art20175599.
10. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
11. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS ONE.* 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765.
12. Adzhigaliev RR, Bautin AE, Pasyuga VV. Effects of general anesthesia on systemic inflammatory response during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(4):145-52. (In Russ.) Аджигалиев Р. Р., Баутин А. Е., Пасюга В. В. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):145-52. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-145-152.
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ
КРОВОТЕЧЕНИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ
АТЕРОСКЛЕРОЗ
АГ
ИБС
ХСН

РЕБАГИТ® СПОСОБСТВУЕТ:

- ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖКТ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЙ, СВЯЗАННЫХ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ^{1, 2, 3}
- УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖКТ – ОДНОГО ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ^{4, 5}



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров: Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.rebagit.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алесанян Л.А. и др. Сопоставленная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11).
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошницкий В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19.
3. Боровикова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирином-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 246-253.
4. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматек, 2020; 27(3): 122-128.
5. Кашишова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 247-254.
6. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 284-287.
Уполномоченный представитель дистрибьютора РФ в РФ: ЗАО «ПРО МЕД.С.С.», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кокушова, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru.

Качество жизни пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий после хирургической абляции и одномоментного аортокоронарного шунтирования

Калыбекова А. Т.¹, Рахмонов С. С.¹, Лукинов В. Л.², Чернявский А. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина». Новосибирск;

²Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН. Новосибирск, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ качества жизни (КЖ) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от выбранной тактики хирургического лечения сочетанной патологии.

Материал и методы. Проведен анализ изменения КЖ в отдаленном послеоперационном периоде (12 и 24 мес.) у 116 пациентов с ИБС и сопутствующей длительно персистирующей формой ФП, которым избирательно была проведена биатриальная абляция (БА) или изолированная левопредсердная абляция (ЛПА) с одномоментным аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения. Для оценки КЖ использовали неспецифический опросник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Status Survey). Анкетирование пациентов проводили на дооперационном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде (12 и 24 мес.).

Результаты. Показатели всех шкал SF-36 существенно улучшались после открытого хирургического лечения сочетанного поражения в отдаленном послеоперационном периоде (24 мес.) при обеих стратегиях лечения (БА и ЛПА) ФП. В группе БА через 12 мес. 74% пациентов не ощущали аритмию, и лишь 38,5% пациентов в группе ЛПА относились к классу 1 шкалы EHRA (European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация аритмологов) ($p=0,001$). Через 24 мес. при общем сравнении отмечалась статистически значимая разница между двумя группами по симптоматике аритмии ($p=0,014$), с сохранением преимущества группы БА. Через 12

и 24 мес. ни у одного пациента обеих сравниваемых групп не было тяжелой стенокардии IV функционального класса.

Заключение. Показано улучшение показателей шкалы SF-36 через 24 мес. после хирургического лечения ИБС и длительно персистирующей формы ФП вне зависимости от стратегии применения абляции. Устранение симптомов стенокардии и длительное сохранение синусового ритма позволяют улучшить КЖ пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, длительно персистирующая форма, ишемическая болезнь сердца, биатриальная абляция, левопредсердная абляция, качество жизни, аортокоронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/03-2021

Рецензия получена 21/04-2021

Принята к публикации 15/06-2021



Для цитирования: Калыбекова А. Т., Рахмонов С. С., Лукинов В. Л., Чернявский А. М. Качество жизни пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий после хирургической абляции и одномоментного аортокоронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2848. doi:10.15829/1728-8800-2021-2848

Quality of life in patients with long-standing persistent atrial fibrillation after surgical ablation and simultaneous coronary artery bypass grafting

Kalybekova A. T.¹, Rakhmonov S. S.¹, Lukinov V. L.², Chernyavsky A. M.¹

¹Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; ²Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics. Novosibirsk, Russia

Aim. To analyze quality of life (QOL) of patients with coronary artery disease (CAD) in combination with long-standing persistent atrial fibrillation (AF) in the long-term postoperative period, depending on chosen surgical strategy for concomitant pathology.

Material and methods. The analysis of QOL changes in the long-term postoperative period (12 and 24 months) in 116 patients with CAD and concomitant long-term persistent AF who selectively underwent

biatrial (BA) or isolated left atrial (LA) ablation with simultaneous on-pump coronary artery bypass grafting. To assess QOL, a non-specific Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Status Survey (SF-36) questionnaire was used. Patients were questioned in preoperative and long-term postoperative periods (12 and 24 months).

Results. All SF-36 parameters significantly improve after open surgical treatment in the long-term postoperative period (24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aizadakt@gmail.com

Тел.: +7 (913) 947-67-47

[Калыбекова А. Т.* — аспирант, стажер-исследователь центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0002-7159-506X, Рахмонов С. С. — к.м.н., м.н.с. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-3877-3853, Лукинов В. Л. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ORCID: 0000-0002-3411-508X, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678].

months) with both treatment strategies (BA and LA ablation) for AF. In the BA ablation group, 74% of patients did not have arrhythmia after 12 months, and only 38,5% of patients in the LA ablation group belonged to European Heart Rhythm Association (EHRA) score class 1 ($p=0,001$). After 24 months, a comparison revealed a significant difference between the two groups in arrhythmia symptoms ($p=0,014$), with maintaining the advantage of the BA ablation group. After 12 and 24 months, none of the patients in both compared groups had severe class IV angina.

Conclusion. SF-36 parameters were improved 24 months after surgical treatment of CAD and long-standing persistent AF, regardless of the ablation strategy. Elimination of angina symptoms and long-term maintenance of sinus rhythm can improve the QOL of patients in the long-term postoperative period.

Keywords: atrial fibrillation, long-standing persistent AF, coronary artery disease, biatrial ablation, left atrial ablation, quality of life, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

Kalybekova A. T.* ORCID: 0000-0002-7159-506X, Rakhmonov S. S. ORCID: 0000-0003-3877-3853, Lukinov V. L. ORCID: 0000-0002-3411-508X, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author: aizadakt@gmail.com

Received: 22/03-2021

Revision Received: 21/04-2021

Accepted: 15/06-2021

For citation: Kalybekova A. T., Rakhmonov S. S., Lukinov V. L., Chernyavsky A. M. Quality of life in patients with long-standing persistent atrial fibrillation after surgical ablation and simultaneous coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2848. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2848

АКШ — аортокоронарное шунтирование, БА — биатриальная абляция, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КЖ — качество жизни, ЛПА — лево-предсердная абляция, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, Ме — медиана, EHRA — European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация аритмологов) — шкала оценки выраженности симптомов ФП, SF-36 — Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Status Survey, BP — Bodily pain (интенсивность боли), GH — General Health (общее состояние здоровья), MH — Mental Health (психическое здоровье), PF — Physical Functioning (физическое функционирование), RE — Role-emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), RP — Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), SF — Social Functioning (социальное функционирование), VT — Vitality (жизненная активность).

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из распространенных видов тахикардий (на долю ФП приходится 40% всех аритмий) — влияет на качество жизни (КЖ), заболеваемость и смертность пациентов. Распространенность ФП во взрослой популяции составляет 2-4% [1]. Согласно данным Фремингемского исследования [2], у лиц >65 лет риск развития ФП возрастает до 10%. Нарушения ритма сердца часто встречаются при сопутствующих кардиологических заболеваниях и осложняют их течение, тем самым, снижая КЖ пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) способствует развитию ФП, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка. По данным разных авторов, сочетание ИБС и ФП встречается в ~20-30% случаев [1, 3]. У ряда пациентов ФП манифестирует развитием инсульта, который является наиболее частым осложнением. ФП приводит к появлению или нарастанию тяжести сердечной недостаточности (СН). В исследовании EuroHeart Survey on AF [4] с участием >5 тыс. больных с ФП показано, что >30% участников имели хроническую СН. Имеются данные о том, что ФП значительно ухудшает течение любого заболевания сердечно-сосудистой системы, наиболее частым из которых является ИБС, и сосуществование этих двух заболеваний ухудшает прогноз даже у тщательно пролеченных больных [5]. Исследования по изучению КЖ у пациентов с ФП показали, что устойчивое поддержание синусового ритма (СР) ассоциировалось с улучшением КЖ и переносимости физических нагрузок [1, 6]. КЖ служит важным и независимым показателем в оценке степени тяжести заболевания и эффективности лечения. Результаты исследования показыва-

ют, что при совместной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и хирургической абляции длительно персистирующей формы ФП развитие рецидива ФП после операции выше при левопредсердной абляции (ЛПА) по сравнению с биатриальной абляцией (БА) [7]. Вопрос о восстановлении СР, непосредственно влияющего на КЖ больных ИБС при сопутствующей ФП, в т.ч. длительно персистирующей формы, очень важен. В настоящей статье представлены сравнительные результаты изменения КЖ при хирургическом лечении ИБС и длительно персистирующей формы ФП в зависимости от выбора тактики абляции.

Цель исследования — сравнительный анализ КЖ пациентов с ИБС в сочетании с длительно персистирующей формой ФП в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от выбранной тактики хирургического лечения сочетанной патологии.

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое слепое рандомизированное исследование с участием 116 пациентов с наличием длительно персистирующей формы ФП (продолжительность аритмии более одного года согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов) [8] в сочетании с ИБС и показаниями на открытое хирургическое вмешательство на коронарных артериях с последующей оценкой КЖ в отдаленном послеоперационном периоде (12, 24 мес.).

Критериями включения служило наличие документированной длительно персистирующей формы ФП, подтвержденной данными 12-час. холтеровского мониторирования электрокардиограммы или, по меньшей мере, двукратной записи электрокардиограммы в 12 отведениях в течение последних 18 мес., наличие показаний

к АКШ согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца, возраст >18 лет, а также подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с другими формами ФП, с ранее имплантированным электрокардиостимулятором и наличием нарушений проводящей системы сердца, имеющих абсолютные противопоказания к приему антикоагулянтной и антиаритмической терапии, с фракцией выброса левого желудочка <30% по данным трансторакальной эхокардиографии, с наличием тяжелого заболевания других органов и систем с плохим ближайшим прогнозом (пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни <5 лет после операции), проведением экстренной хирургии АКШ, а также с наличием выраженного спаечного процесса травм грудной клетки в анамнезе.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы (по 58 пациентов в каждой), с проведением блочной рандомизации в соотношении 1:1 групп с размером блока по 4 пациента с помощью пакета randomizeR версии 1.3 в программе RStudio на языке R. В 1 группе выполнялось хирургическое лечение в виде полной двухпредсердной схемы процедуры MAZE IV в сочетании с АКШ (группа БА). Пациенты 2 группы подверглись изолированной ЛПА (левопредсердный MAZE) в сочетании с АКШ (группа ЛПА).

Также было проведено сравнительный анализ показателей функционального класса (ФК) стенокардии и симптоматики аритмии по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация аритмологов) до и после операции, что также могло повлиять на КЖ пациентов.

Оценка КЖ. Оценку показателей КЖ проводили при помощи опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Status Survey). Этот опросник был создан для оценки степени функционирования и благополучия в исследовании страхования здоровья (Rand Corporation, Santa Monica, California, USA) и по сей день широко распространен во всем мире для оценки КЖ. Опросник SF-36 обладает высокой валидностью, достаточной чувствительностью для выявления различий КЖ больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поэтому ряд авторов считают этот опросник “золотым стандартом” оценки КЖ.

Для оценки КЖ пациенты самостоятельно или по телефону заполняли анкету опросника SF-36 до вмешательства и в отдаленном послеоперационном периоде (через 12 и 24 мес.), отвечая на вопросы анкеты по шкале Ликерта. Все вопросы оценивались по шкале в баллах от 0 до 100.

Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые подразделяются на 8 категорий (шкал) КЖ.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF) — вопросы 2-12. Отражает степень, в которой физическое состояние пациента ограничивает выполнение физической нагрузки (ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей). Низкие оценки по шкале PF отражают значительное ограничение либо неспособность пациента осуществлять физическую активность ввиду неблагоприятного состояния его здоровья.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP) —

вопросы 13-16. Эта шкала оценивает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие оценки свидетельствуют о том, что повседневная работа ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily pain — BP) — вопросы 21, 22. Шкала BP оценивает влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому, а также вне дома. Низкие оценки свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health — GH) — вопросы 1, 33-36. GH — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент. Низкие оценки по этой шкале свидетельствуют о плохом объективном состоянии здоровья, оцениваемом пациентом.

5. Жизненная активность (Vitality — VT) — вопросы 23, 27, 29, 31. VT характеризует ощущение полноты сил и энергии или, наоборот, ощущение себя обессиленным. Низкие оценки отражают утомление пациента и снижение его жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF) — вопросы 20, 32. SF определяется степенью, при которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность. Низкие оценки отражают значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-emotional — RE) — вопросы 17, 18, 19. Этот показатель характеризует оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Низкие оценки по шкале отражают ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health — MH) — вопросы 24-26, 28, 30. Шкала эмоций характеризует настроение, наличие депрессии и тревоги, уровень положительных эмоций. Низкие оценки MH свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы были сгруппированы по двум основным показателям: физический компонент здоровья (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье).

В соответствии с последними клиническими рекомендациями [1] выраженность симптомов аритмии определялась по шкале EHRA:

1 класс — “нет симптомов”;

2a класс — “легкие симптомы”, повседневная активность не ограничена симптомами, связанными с ФП;

2b класс — “умеренные симптомы”, обычная ежедневная активность не нарушена симптомами, связанными с ФП, но пациент ощущает аритмию.

3 класс — “тяжелые симптомы”, обычная повседневная активность ограничена вследствие симптомов, связанных с ФП;

Таблица 1

Дооперационная клиническая характеристика пациентов

Показатель (описательная статистика)	БА n=58	ЛПА n=58	Различие [95% ДИ]	p-уровень
Возраст, лет Me [Q1; Q3]	65 [61; 67,75]	62 [58; 66]	ОС: -2 [-4; 0]	0,050
Пол мужской, количество (%)	48 (83%)	49 (84%)	ОШ: 1,1 [0,4; 3,5]	>0,999
Длительность ФП, мес., Me [Q1; Q3]	48 [12; 120]	36 [13,5; 114]	ОС: 0 [-24; 12]	0,759
Длительность ИБС, мес., Me [Q1; Q3]	66 [36; 132]	60 [24; 180]	ОС: 0 [-24; 24]	0,803
ФВ ЛЖ, % Me [Q1; Q3]	55 [48; 61]	58 [47,25; 63,75]	ОС: 2 [-2; 6]	0,410
Короткая ось ЛП, мм, Me [Q1; Q3]	4,85 [4,4; 5,27]	4,7 [4,4; 5,4]	ОС: 0 [-0,3; 0,2]	0,916
Длинная ось ЛП, мм, Me [Q1; Q3]	6 [5,7; 6,5]	5,9 [5,3; 6,4]	ОС: -0,2 [-0,5; 0,1]	0,186
Короткая ось ПП, мм, Me [Q1; Q3]	4,5 [4,12; 4,9]	4,3 [4,03; 4,8]	ОС: -0,1 [-0,4; 0,1]	0,351
Длинная ось ПП, мм, Me [Q1; Q3]	5,65 [5,2; 6,2]	5,65 [5; 6,18]	ОС: -0,1 [-0,4; 0,2]	0,611
Поражение БЦА по данным УЗИ, кол-во (%)	7 (12%)	7 (12%)	ОШ: 1 [0,3; 3,5]	>0,999
Анамнез ОНМК/ТИА, кол-во, % [95% ДИ]	10 (17%)	3 (5%)	ОШ: 0,3 [0; 1,1]	0,074

Примечание: ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПП — правое предсердие, БЦА — брахиоцефальные артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ОШ — отношение шансов, ОС — оценка смещения распределения. Пол пациентов сравнивался точным двусторонним критерием Фишера, остальные непрерывные показатели сравнивались непарным U-критерием Манна-Уитни.

4 класс — “инвалидизирующая”, повседневная активность невозможна.

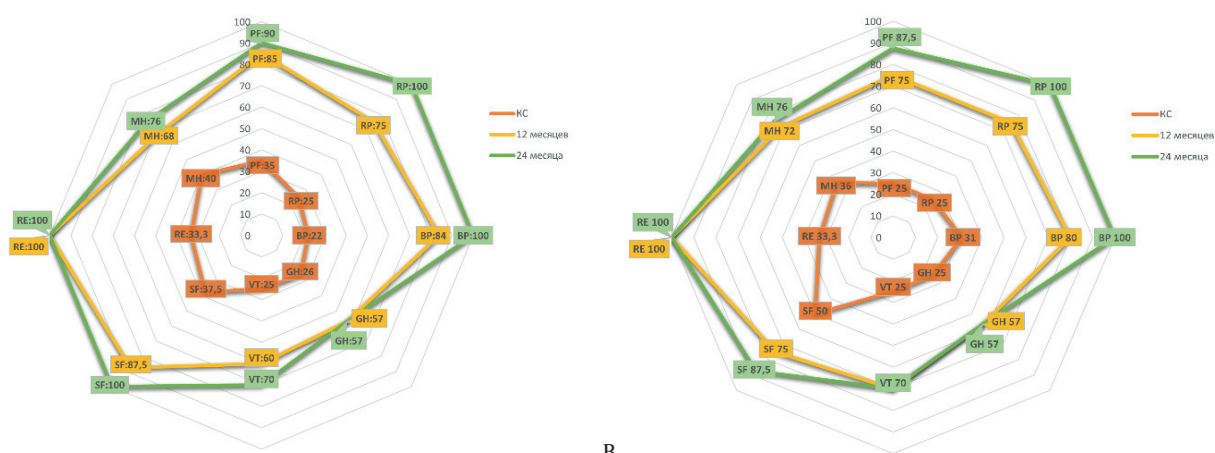
Шкала EHRA рассматривает только симптомы, которые связаны с ФП и которые исчезают или уменьшаются при восстановлении СР или при эффективном контроле частоты желудочковых сокращений.

Статистическая обработка. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе RStudio, версия 1.2.5001 (“RStudio Inc.”, США, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R, версия 3.6.1 (URL <https://www.R-project.org/>). Нормальность распределения непрерывных показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова. Сравнение непрерывных показателей проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Сравнение всех непрерывных значений между группами в одной временной точке выполняли с помощью непарного критерия, сравнение динамики показателей КЖ внутри групп между разными временными точками — до операции, через 12 и 24 мес. — с помощью парного критерия. Дополнительно оценивали различие (величину эффекта или, иначе, смещение распределений, ОС) между показателями в группах путем вычисления псевдомедианы попарных разностей с построением 95% доверительного интервала (ДИ). Описание всех непрерывных характеристик представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала — [первый квартиль Q1; третий квартиль Q3]. Сравнение бинарных и категориальных между данными группами осуществляли с помощью точного двустороннего критерия

Фишера, внутри групп — критерием Мак-Немара. Рассчитывалось число случаев или количество пациентов в категории (% от общего числа), для бинарных показателей проводился расчет отношения шансов между группами с вычислением 95% ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен анализ полученных оценок по шкалам опросника SF-36 на дооперационном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде (через 12, 24 мес.). Участвовали все пациенты независимо от успеха радиочастотной абляции. В анализ динамики результатов на дооперационном этапе в группе БА были включены 58 пациентов, столько же пациентов заполнили опросник и в группе ЛПА. В послеоперационном периоде были опрошены 56 и 54 пациента, соответственно. Причина исключения 6 пациентов из анализа — летальные исходы в послеоперационном периоде. Возраст пациентов на момент операции составлял 65 [61; 67,75] лет в группе БА и 62 [58; 66] года в группе ЛПА ($p=0,050$). Мужчины в группе БА составляли 83%, в группе ЛПА — 84% ($p>0,999$). Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (таблица 1).



А

В

Рис. 1 Медианы шкал опросника SF-36 до и после операции (12, 24 мес.) в двух группах: А — группа БА и В — группа ЛПА.

Примечание: КС — клинический статус.

Оценки по шкалам SF-36 до операции были значительно ниже, чем после операции (через 12 и 24 мес.) в обеих группах, что свидетельствует о значительном повышении КЖ пациентов после сочетанного хирургического лечения (рисунок 1).

Физическое функционирование (PF). У больных ИБС в сочетании с ФП показатель PF до операции был низким и составлял 35 баллов в группе БА и 25 баллов в группе ЛПА. В отдаленном послеоперационном периоде (24 мес.) этот показатель увеличился в группе БА до 90 [85; 95] баллов ($p<0,001$), в группе ЛПА — до 87,5 баллов ($p<0,001$) (таблица 2).

Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP). Показатель RP до операции в обеих группах составлял 25 баллов, а через 24 мес. возрос до 100 баллов ($p<0,001$ в обоих случаях).

Интенсивность боли (BP). До операции оценки по шкале BP в обеих группах находились на низком уровне и статистически значимо не различались: 22 балла в группе БА и 31 балл в группе ЛПА ($p=0,278$). На отдаленном этапе (24 мес.) BP в каждой группе увеличился до 100 баллов, различия были статистически значимы ($p<0,001$) (таблица 2).

Общее состояние здоровья (GH). Значения показателя GH в каждой группе через 12 мес. возросли

Таблица 2

Динамика показателей опросника SF-36 в группах БА и ЛПА

Группа	До операции, 0 мес.	Через 12 мес. после операции	Через 24 мес. после операции	Внутригрупповое сравнение	
		Me [Q1; Q3]		ОС [95% ДИ]	p
PF					
БА	35 [23,5; 40]	85 [71,3; 90]	90 [85; 95]	0-12 мес.: 45 [37,5; 52,5] 0-24 мес.: 52,5 [45; 57,5] 12-24 мес.: 10 [2,5; 12,5]	0-12 мес.: $p<0,001$ 0-24 мес.: $p<0,001$ 12-24 мес.: $p=0,006$
ЛПА	25 [20; 30]	75 [70; 90]	87,5 [70; 90]	0-12 мес.: 50 [45; 55] 0-24 мес.: 56 [50; 62,5] 12-24 мес.: 7,5 [0; 15]	0-12 мес.: $p<0,001$ 0-24 мес.: $p<0,001$ 12-24 мес.: $p=0,069$
Межгрупповое сравнение, p	<0,001	0,056	0,025		
RP					
БА	25 [0; 25]	75 [75; 100]	100 [93,8; 100]	0-12 мес.: 62,5 [50; 62,5] 0-24 мес.: 75 [62,5; 75] 12-24 мес.: 25 [25; 25]	0-12 мес.: $p<0,001$ 0-24 мес.: $p<0,001$ 12-24 мес.: $p<0,001$
ЛПА	25 [0; 50]	75 [75; 100]	100 [75; 100]	0-12 мес.: 62,5 [50; 62,5] 0-24 мес.: 62,5 [50; 75] 12-24 мес.: 12,5 [0; 25]	0-12 мес.: $p<0,001$ 0-24 мес.: $p<0,001$ 12-24 мес.: $p=0,221$
Межгрупповое сравнение, p	0,427	0,241	0,450		
BP					
БА	22 [3; 39]	84 [80; 100]	100 [84; 100]	0-12 мес.: 66 [58,5; 74] 0-24 мес.: 71,98 [65,5; 79] 12-24 мес.: 10 [0; 16]	0-12 мес.: $p<0,001$ 0-24 мес.: $p<0,001$ 12-24 мес.: $p=0,114$

Таблица 2. Продолжение

Группа	До операции, 0 мес.	Через 12 мес. после операции	Через 24 мес. после операции	Внутригрупповое сравнение	
				ОС [95% ДИ]	р
		Me [Q1; Q3]			
ЛПА	31 [0; 52]	80 [74; 100]	100 [84; 100]	0-12 мес.: 59 [48,5; 66,5] 0-24 мес.: 66 [60,5; 72] 12-24 мес.: 8 [2; 18]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,005
Межгрупповое сравнение, р	0,278	0,050	0,515		
GH					
БА	26 [15; 40]	57 [47,8; 67]	57 [47; 77]	0-12 мес.: 31 [25; 37] 0-24 мес.: 34,5 [27; 42] 12-24 мес.: 2,5 [-5; 10]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,529
ЛПА	25 [15; 40]	57 [50; 67]	57 [47; 77]	0-12 мес.: 31 [24,5; 37] 0-24 мес.: 32 [26; 39,5] 12-24 мес.: 0 [-5; 8,5]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,826
Межгрупповое сравнение, р	0,866	0,989	0,798		
VT					
БА	25 [15; 35]	60 [60; 70]	70 [55; 76,3]	0-12 мес.: 37,5 [30; 42,5] 0-24 мес.: 40 [35; 45] 12-24 мес.: 2,5 [-2,5; 10]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,196
ЛПА	25 [15; 30]	70 [60; 80]	70 [60; 80]	0-12 мес.: 43 [37,5; 47,5] 0-24 мес.: 42,5 [36; 50] 12-24 мес.: 0 [-7,5; 7,5]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,960
Межгрупповое сравнение, р	0,898	0,065	0,233		
SF					
БА	37,5 [25; 62,5]	87,5 [75; 100]	100 [84,4; 100]	0-12 мес.: 44 [38; 56,3] 0-24 мес.: 50 [43,8; 56,3] 12-24 мес.: 6,3 [0; 18,8]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,087
ЛПА	50 [25; 62,5]	75 [75; 100]	87,5 [75; 100]	0-12 мес.: 38 [25; 44] 0-24 мес.: 44 [31; 50] 12-24 мес.: 6,25 [0; 13]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,241
Межгрупповое сравнение, р	0,607	0,126	0,050		
RE					
БА	33,3 [33,3; 66,7]	100 [66,7; 100]	100 [100; 100]	0-12 мес.: 33 [33,3; 50] 0-24 мес.: 67 [50; 67] 12-24 мес.: 33 [33; 50]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,002
ЛПА	33 [33; 67]	100 [67; 100]	100 [100; 100]	0-12 мес.: 50 [50; 67] 0-24 мес.: 67 [50; 67] 12-24 мес.: 33 [0; 50]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,008
Межгрупповое сравнение, р	0,401	0,320	0,162		
MH					
БА	40 [32; 52]	68 [68; 76]	76 [68; 80]	0-12 мес.: 30 [24; 34] 0-24 мес.: 32 [28; 36] 12-24 мес.: 4 [0; 8]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,107
ЛПА	36 [28; 44]	72 [68; 76]	76 [69; 80]	0-12 мес.: 34 [30; 40] 0-24 мес.: 38 [32; 42] 12-24 мес.: 0 [-4; 4]	0-12 мес.: p<0,001 0-24 мес.: p<0,001 12-24 мес.: p=0,892
Межгрупповое сравнение, р	0,113	0,091	0,884		

Примечание: Внутригрупповые сравнения в разных временных точках проводились парным U-критерием Манна-Уитни, межгрупповые сравнения проводились непарным U-критерием Манна-Уитни. БА — биатриальная абляция, ДИ — доверительный интервал, ЛПА — лево-предсердная абляция, ОС — оценка смещения распределения, Me — медиана, BP — Bodily pain (интенсивность боли), GH — General Health (общее состояние здоровья), MH — Mental Health (психическое здоровье), PF — Physical Functioning (физическое функционирование), RE — Role-emotional (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием), RP — Role-Physical Functioning (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием), SF — Social Functioning (социальное функционирование), VT — Vitality (жизненная активность).

Таблица 3

Выраженность симптомов ФП согласно шкале EHRA

Группа	До операции	Через 12 мес.	Через 24 мес.	p
БА	1 — 3 (5,7%)	1 — 37 (74%)	1 — 31 (62%)	0-12 мес.: <0,001
	2a — 9 (17%)	2a — 4 (8%)	2a — 3 (6%)	0-24 мес.: <0,001
	2b — 16 (30,2%)	2b — 7 (14%)	2b — 12 (24%)	12-24 мес.: <0,001
	3 — 21 (39,6%)	3 — 2 (4%)	3 — 4 (8%)	
	4 — 4 (7,5%)	4 — 0 (0%)	4 — 0 (0%)	
ЛПА	1 — 0 (0%)	1 — 20 (38,5%)	1 — 18 (34,6%)	0-12 мес.: <0,001
	2a — 14 (26,4%)	2a — 9 (17,3%)	2a — 6 (11,5%)	0-24 мес.: <0,001
	2b — 11 (20,8%)	2b — 15 (28,8%)	2b — 13 (25%)	12-24 мес.: <0,001
	3 — 24 (45,3%)	3 — 8 (15,4%)	3 — 14 (26,9%)	
	4 — 4 (7,5%)	4 — 0 (0%)	4 — 1 (1,9%)	
Межгрупповое сравнение, p	Общее сравнение: 0,304	Общее сравнение: 0,004	Общее сравнение: 0,014	
	категория: p, коррекция p	категория: p, коррекция p	категория: p, коррекция p	
	1: 0,243, 0,621	1: <0,001, 0,001	1: 0,010, 0,045	
	2a: 0,346, 0,621	2a: 0,236, 0,236	2a: 0,488, 0,814	
	2b: 0,373, 0,621	2b: 0,092, 0,124	2b: >0,999, >0,999	
	3: 0,695, 0,868	3: 0,093, 0,124	3: 0,018, 0,045	
	4: >0,999, >0,999		4: >0,999, >0,999	

Примечание: БА — биатриальная абляция, ЛПА — левопредсердная абляция.

в ~2 раза и сохранились на достигнутом уровне через 24 мес. (таблица 2). При этом внутри каждой из групп послеоперационные различия достигли статистической значимости: $p < 0,001$ для обеих групп (таблица 2).

Жизненная активность (VT). До лечения показатель жизненной активности был низким в обеих группах — на уровне 25 баллов. Через 24 мес. в обеих группах показатель VT статистически значимо увеличился до 70 баллов ($p < 0,001$ для обеих групп) (таблица 2).

Социальное функционирование (SF). В группах БА и ЛПА до операции оценки были низкими и составили 37,5 и 50 баллов, соответственно. В отдаленном периоде (через 24 мес. после хирургического лечения) показатель достоверно увеличился в обеих группах, составив 100 баллов в группе БА, и 87,5 балла в группе ЛПА ($p < 0,001$ для каждой группы), (таблица 2).

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE). До лечения эмоциональное состояние пациентов было сниженным; показатель RE в обеих группах не превышал 33 балла. Однако уже через 12 мес. параметр RE улучшился в обеих группах и достиг 100 баллов ($p < 0,001$); высокие значения сохранялись и через 24 мес.

Психическое здоровье (MN). У пациентов до хирургического лечения показатель, оценивающий психическое здоровье, составил 40 баллов в группе БА и 36 баллов в группе ЛПА. В отдаленном послеоперационном периоде через 24 мес. отмечено достоверное увеличение данного показателя до 76 баллов в обеих группах ($p < 0,001$) (таблица 2).

Следует отметить, что различия между двумя группами в периодах 12-24 мес. при межгрупповом

сравнении, представленные в таблице 2, были статистически незначимы за исключением физического функционирования (PF), интенсивности боли (BP), социального функционирования (SF) — через 24 мес. между группами БА и ЛПА отмечалось статистически значимое различие ($p = 0,025$) по PF; через 12 месяцев имело место статистически значимое различие по BP ($p = 0,050$); через 24 мес. — статистически значимое межгрупповое различие по SF ($p = 0,050$).

Двухлетняя динамика клинических симптомов стенокардии

В группе БА на дооперационном этапе наибольшее количество пациентов имели III ФК стенокардии (63,8%), что свидетельствует о значительном ограничении физической активности; 32,8% пациентов в группе БА имели II ФК и 3,4% относились к IV ФК. Через 1 год после сочетанного хирургического лечения у 19 (38%) пациентов полностью исчезла клиническая картина стенокардии ($p < 0,001$). Через 2 года после операции АКШ и БА ФП у 6% пациентов возобновились загрудинные давящие боли на уровне III ФК, что потребовало дальнейшего обследования и лечения. Через 12 и 24 мес. ни у одного пациента тяжелой стенокардии IV ФК не было ($p < 0,001$).

В группе ЛПА большинство пациентов имели III ФК стенокардии (70,4%). Через 1 год после хирургического лечения ИБС практически половина пациентов (42,3%) вовсе не жаловалась на боли стенокардического характера, а другая половина пациентов имела I ФК (50%). Через 2 года возрастает динамика заболеваемости: 23,1% — II ФК, 5,8% — III ФК. К концу второго года у 38,5% ($n = 20$) пациентов в группе ЛПА отсутствовали жалобы на загрудинные

давящие боли ($p < 0,001$). Между группами ЛПА и БА через 24 мес. не было получено статистически значимых различий по классам стенокардии ($p = 0,723$).

Динамика выраженности симптомов аритмии по шкале EHRA

На дооперационном этапе в группе БА + АКШ было 5,7% пациентов 1 класса, 17% пациентов 2а класса, 30,2% — 2б класса, 39,6% — 3 класса и 7,5% — 4 класса по шкале EHRA.

Группа, подвергнутая АКШ + ЛПА до операции, была тяжелее по симптомам аритмии: 26,4% пациентов имели 2а класс, 20,8% — 2б, 45,3% относились к 3 классу и 7,5% к 4 классу EHRA.

Отмечалось статистически значимое различие между двумя группами через 12 и 24 мес. (таблица 3). Так, в группе БА через 12 мес. 74% пациентов не ощущали аритмию, и лишь 38,5% пациентов в группе ЛПА относились к классу 1 шкалы EHRA ($p = 0,001$).

Через 24 мес. (таблица 3) в группе ЛПА у одного пациента развились симптомы 4 класса, что в последующем потребовало повторной хирургической абляции. Следует отметить, что по мере возникновения рецидива ФП, в обеих группах увеличивалась выраженность симптомов по шкале EHRA. Через 24 мес. при общем сравнении отмечалась статистически значимая разница между двумя группами по симптоматике аритмии ($p = 0,014$).

Обсуждение

Вопрос восстановления СР принципиально важен для пациентов с ФП, т.к. это влияет на КЖ. Особенно остро этот вопрос стоит у пациентов с длительно персистирующей формой ФП. До сих пор ведутся споры между кардиологами, аритмологами и сердечно-сосудистыми хирургами о необходимости восстановления СР и не решена проблема тактики лечения: следует ли проводить хирургическую или медикаментозную коррекцию изолированной ФП, а также какой из методов хирургической абляции предпочесть. Согласно масштабному исследованию CAVANA (Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy in Atrial Fibrillation) [9], показано значительное улучшение КЖ по всем характеристикам через 12 мес. при хирургической абляции ФП, по сравнению с медикаментозной терапией, несмотря на то, что эффективность катетерной абляции изолированной ФП была лишь у 48% бессимптомных и у 51% симптомных пациентов, вне зависимости от формы ФП [10]. Однако в исследовании не рассматривалась длительно персистирующая форма ФП.

Согласно зарубежным и отечественным данным литературы по оценке КЖ пациентов, подвергшихся открытой хирургической коррекции ФП (как ЛПА, так и БА), в отдаленном послеоперационном периоде было зарегистрировано зна-

чительное улучшение КЖ. Так, в сравнительном исследовании с использованием опросника SF-36 [11] уровень КЖ пациентов, перенесших операцию Лабиринт III, статистически значимо не отличался от уровня КЖ условно здоровых людей. Результаты другого проспективного исследования [12], включавшего пациентов через 12 мес. после перенесенной операции Лабиринт III, показали, что согласно опроснику SF-36, физическое функционирование, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное и психическое здоровье достигли средних показателей, за исключением показателей интенсивности боли, которые оставались без изменений в течение всего периода наблюдения. В ином исследовании иностранных коллег [13] показатели КЖ значительно улучшались после коррекции пароксизмальной и персистирующей форм ФП, однако между группами с применением разных хирургических методов аблаций (изоляция легочных вен и БА) статистически значимых различий через 12 мес. не выявлено.

В ранее проведенном исследовании по оценке эффективности хирургического лечения персистирующей формы ФП также была проведена оценка КЖ пациентов [7]. По всем шкалам опросника SF-36 было показано улучшение КЖ пациентов, обусловленное эффективным устранением ФП во время операции АКШ. В другом исследовании [10] оценивалось КЖ у больных с различными формами ФП (в т.ч. длительно персистирующей), которые были подвергнуты радиочастотной изоляции легочных вен. Как и в других исследованиях, КЖ на дооперационном этапе имело низкий уровень, а после операции у больных с длительно персистирующей формой ФП улучшение всех показателей было статистически незначимым, что, вероятно, связано с большой продолжительностью аритмии, выраженными и необратимыми процессами в миокарде предсердий, такими как структурное и электрическое ремоделирование, которые приводят к частому рецидиву ФП в послеоперационном периоде.

В настоящем исследовании показано, что до хирургического лечения во всех группах показатели КЖ имели низкий уровень, при этом различий между группами на дооперационном этапе не выявлено. После операции во всех группах отмечено статистически значимое улучшение большинства показателей, характеризующих как физический компонент здоровья, так и его эмоциональную составляющую. На низкие показатели КЖ больных на дооперационном этапе оказывали влияние наличие ИБС со стенокардией III-IV ФК, а также длительно персистирующей ФП с ее характерными симптомами и последствиями. Высокие показатели КЖ в отдаленном послеоперационном периоде в настоящем исследовании связаны не только с коррекцией ФП, но и хирургией КА. После операции пациенты бес-

препятственно стали выполнять повседневную нагрузку, бытовую работу по дому и у них значительно улучшились показатели шкал, оценивающих эмоциональное состояние. Немаловажную роль играет возраст пациентов. В настоящем исследовании средний возраст пациентов до операции был >62 лет. Данному возрасту соответствует большее количество сопутствующих заболеваний, которые способствуют снижению КЖ пациентов.

Следует отметить, что в отдаленном послеоперационном периоде в группе ЛПА большинство показателей КЖ были ниже, чем в группе БА. Возможно, это связано с большими размерами левого предсердия, характерными для длительно персистирующей формы ФП, а также возникновением частого рецидива аритмии в группе ЛПА, включая ФП и трепетание предсердий в отдаленном послеоперационном периоде, что значительно снижает КЖ пациентов. Степень снижения КЖ при ФП зависит от выраженности симптоматики, наличия и тяжести сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ИБС, хроническая СН), а также наличия побочных эффектов медикаментозного лечения.

Вопрос хирургического устранения всех форм ФП остается актуальным и социально значимым. Выбор оптимального хирургического лечения должен основываться на комплексной оценке клинического статуса пациента, характере предполагаемой хирургической операции, оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений и операционного риска, исходного низкого КЖ пациента. Правильная оценка этих параметров позволяет корректно выявить показания к операции, улучшить результаты операции, предотвратить фатальные осложнения. Выполнение БА во время АКШ у пациентов с длительно персистирующей формой ФП способствует длительному сохранению СР, а также значительному улучшению КЖ пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Таким образом, рекомендуется рассмотреть использование БА у пациентов с длительно персистирующей формой ФП при сопутствующем АКШ, для более длительного сохранения СР после операции. Пациентам с показаниями на открытую реваскуляризацию миокарда и сопутствующей длительно персистирующей формой ФП, следует рассмотреть выполнение хирургической коррекции аритмии, совместно с АКШ для улучшения КЖ.

Преимущества исследования: впервые был проведен анализ изменения КЖ пациентов после хирургического лечения ИБС и длительно персистирующей формы ФП. Проведена оценка как физического, так и психологического состояний на дооперационном и послеоперационном этапах. Показано значительное улучшение всех параметров шкалы опросника, что, несомненно, важно при вы-

боре тактики хирургического лечения ИБС и длительно персистирующей формы ФП.

Ограничения исследования. Не у всех пациентов, в условиях прогрессирования вирусной инфекции COVID-19, была возможность посетить очную консультацию кардиолога, однако все необходимые вопросы были заданы по телефону, опросник высылался на электронную почту или мессенджеры. Для более тщательного анализа КЖ после операции, требуется проведение исследования на большей выборке пациентов и многоцентровой характер исследования. Для оценки прогрессирования стенокардии и развития рецидива в послеоперационном периоде, непосредственно влияющих на КЖ пациентов, следует провести более длительный период наблюдения более двух лет.

Заключение

У пациентов с ИБС и длительно персистирующей формой ФП на дооперационном этапе были низкие показатели КЖ, а в отдаленном периоде (24 мес.) после одномоментной операции АКШ и хирургической абляции ФП отмечается статистически значимое улучшение КЖ по всем показателям шкалы SF-36 во всех группах ($p < 0,001$), вне зависимости от метода хирургической абляции.

Показатели шкалы физического (PF) и социального (SF) функционирования в группе БА были статистически значимо выше по сравнению с группой ЛПА через 24 мес. ($p = 0,025$) и ($p = 0,050$), соответственно. Интенсивность боли (BP) была выше через 12 мес. в группе БА ($p = 0,050$). По остальным шкалам опросника SF-36 различий между группами в отдаленном послеоперационном периоде выявлено не было.

Повышение класса по шкале EHRA после сочетанной операции АКШ и абляции предсердий длительно персистирующей формы ФП отмечалось в обеих группах, и было статистически значимым через 12 мес. ($p = 0,004$) и 24 мес. ($p = 0,014$) с сохранением преимущества в группе БА.

Через 12 и 24 мес. после сочетанной операции АКШ и БА длительно персистирующей формы ФП ни у одного пациента обеих групп не было тяжелой стенокардии IV ФК. Через 24 мес. у 14 (28%) пациентов группы БА и в группе ЛПА у 20 (38%) пациентов симптомы стенокардии отсутствовали ($p < 0,001$).

При тяжелой ИБС, требующей открытого хирургического лечения, а также при наличии сопутствующей длительно персистирующей формы ФП, следует рассмотреть выполнение сочетанной операции АКШ и хирургической абляции ФП для улучшения КЖ пациентов.

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

Литература/References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752.
3. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Coronary Syndromes or Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:113-24. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001150.
4. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(3):131-47. doi:10.1038/nrcardio.2015.191.
5. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):30-5. doi:10.1016/j.advms.2017.06.005.
6. Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiology*. 2016;1(7):825-30. doi:10.1001/jamacardio.2016.2050.
7. Kalybekova A, Chernyavskiy A, Lukinov V. A prospective randomized trial comparing biatrial and isolated left atrial ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation undergoing CABG. *Eur Heart J*. 2020;41:Issue Suppl. 2. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.0445.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC*. 2014;64(21):e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
9. 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(13):1275-85. doi:10.1001/jama.2019.0692.
10. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *JACC*. 2020;75(25):3105-18. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.065.
11. Lundberg C, Albåge A, Carnlöf C, et al. Long-term health-related quality of life after maze surgery for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1878-82. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.07.070.
12. Chernyavsky AM, Rakhmonov SS, Pak IA, et al. Evaluation of quality of life in patients with ischemic heart disease associated with atrial fibrillation after radiofrequency ablation of anatomical areas in left atrial ganglionic plexi. *Russian Heart Journal*. 2015;14(4):235-41. (In Russ.) Чернявский А. М., Рахмонов С. С., Пак И. А. и др. Оценка качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий после радиочастотной аблации анатомических зон ганглионарных сплетений левого предсердия. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(4):235-41. doi:10.18087/rhj.2015.4.2078.
13. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, et al. Biatrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: Results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):399-406. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.006.

Neighborhood environment — формирование здоровьесберегающей экосистемы человека

Родионова Ю. В.

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

Читайте статью: Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Драпкина О. М. **Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории** в разделе **Обзоры литературы**, стр. 84-91

Ключевые слова: здоровьесберегающий, neighborhood environment, здоровье, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/09-2021

Принята к публикации 17/09-2021



Для цитирования: Родионова Ю. В. Neighborhood environment — формирование здоровьесберегающей экосистемы человека. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3061. doi:10.15829/1728-8800-2021-3061

Neighborhood environment — formation of a health-saving human ecosystem

Rodionova Yu. V.

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

See “**Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area**” Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M. in **Review articles**, pp. 84-91

Keywords: health-saving, neighborhood environment, health, prevention.

Relationships and Activities: none.

Rodionova Yu. V. ORCID: 0000-0002-6378-6317.

Corresponding author: cardio2008@yandex.ru

Received: 15/09-2021

Accepted: 19/09-2021

For citation: Rodionova Yu. V. Neighborhood environment — formation of a health-saving human ecosystem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3061. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3061

Neighborhood environment — термин, который прочно вошел в обиход исследователей-социологов сначала в Великобритании до 2007-2009гг, а затем в США. Буквально его перевод означает “комфортная среда микрорайона”. Поскольку деление на “благополучные” и “неблагополучные” микрорайоны связано с уровнем дохода, образования проживающих, расовой и этнической сегрегацией, современные исследователи [1] выделяют в качестве признаков “благополучности” микрорайонов: близость магазинов,

транспортную оснащенность, “зеленое” пространство, безопасность. Соответственно, “оснащенность” и удобство микрорайона влияют на степень удовлетворенности местом проживания, эмоциональное состояние людей и их здоровье. Проводятся исследования [2, 3] с целью выяснить, насколько сильно проживание в неблагополучном районе ассоциируется с ухудшением здоровья и ранней смертностью. Таким образом, если говорить о “среде проживания”, то физическая и социальная компоненты должны рассматриваться

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: cardio2008@yandex.ru

Тел.: +7 (499) 553-67-78

[Родионова Ю. В. — к.м.н., руководитель отдела научного редактирования, рецензирования и издательской деятельности, ORCID: 0000-0002-6378-6317].

вместе, поскольку они комплексно влияют на здоровье человека, например, на развитие ожирения или атеросклероза [4–6]. Социальная изоляция, чувство одиночества, отсутствие физической активности [7, 8] являются дополнительными факторами риска смерти для лиц пожилого возраста.

Neighborhood (hood — капюшон, зонт, нечто прикрывающее окружающее пространство центрального объекта) environment (окружающая среда) — разнотипная совокупность живых и неживых объектов и субъектов, с которыми человек (центральная фигура) контактирует и вступает в многоуровневые связи повседневно. Соответственно, можно использовать более близкий в историческом смысле термин *communities* (сообщества) при описании не только *физического компонента* (площадь жилого квартала, плотность застройки, наличие зеленой зоны и детских площадок), но и *социального*: люди, с которыми каждый отдельно взятый человек объединен общими интересами (семья, друзья, соседи по дому, соседи по району), их уровень достатка и образования, доступность для взаимодействия, и *психологического компонента* (чувство безопасности и общности, позитивное эстетическое восприятие места проживания, уверенность в благополучии проживания и отсутствии техногенных аварий в жилищно-коммунальном хозяйстве).

Среда проживания формирует здоровьесберегающий образ мыслей, направленный на укрепление здоровья, и модель поведения и питания не только у взрослых, но и у детей — доступность детского сада, школы, безопасность площадок для игр, отсутствие примеров для подражания в виде признаков негативного отношения к собственному здоровью — курение в общественных местах, “вкусные” запахи

от вейпов, распитие спиртных напитков, повсеместно брошенный мусор (окурки, пустые бутылки и жестяные банки) и остатки от “пикников”.

Обзор “Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории”, Анциферовой А.А. и др. поднимает уникальную для российского читателя тему: каким образом окружающая среда микрорайона проживания и ближайший социальный круг общения оказывают влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти? Авторы проанализировали литературу и выбрали исследования из разных стран, в которых изучалась плотность точек продажи алкоголя и табака. После проведения такого обзора становится очевидной связь с доступностью таких точек, социокультурными особенностями населения, где проводились исследования, и повышением количества дорожно-транспортных происшествий и других правонарушений. Понятен также и интерес авторов к проведению подобных исследований в России, которые могут привнести значительный вклад в понимание методики проведения профилактических мероприятий в отношении населения страны [9].

Программа “Разработка комплексной системы оценки единой профилактической среды для укрепления здоровья и ведения здорового образа жизни на муниципальном/ региональном уровне 2021–2023гг” станет важным шагом к долголетию и снижению смертности.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mouratidis K. Neighborhood characteristics, neighborhood satisfaction, and well-being: The links with neighborhood deprivation. *Land Use Policy*. 2020;99:104886. doi:10.1016/j.landusepol.2020.104886.
2. Hackman DA, Robert SA, Grübel J, et al. Neighborhood environments influence emotion and physiological reactivity. *Sci Rep*. 2019;9(1):9498. doi:10.1038/s41598-019-45876-8.
3. Li X, Sundquist J, Hamano T, Sundquist K. Neighborhood Deprivation and Risks of Autoimmune Disorders: A National Cohort Study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3798. doi:10.3390/ijerph16203798.
4. Mujahid MS, Diez Roux AV, Shen M, et al. Relation between neighborhood environments and obesity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2008;167(11):1349–57. doi:10.1093/aje/kwn047.
5. Caldwell AE, Sayer RD. Evolutionary considerations on social status, eating behavior, and obesity. *Appetite*. 2019;132:238–48. doi:10.1016/j.appet.2018.07.028.
6. Clennin M, Brown A, Lian M, et al. Neighborhood Socioeconomic Deprivation Associated with Fat Mass and Weight Status in Youth. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6421. doi:10.3390/ijerph17176421.
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2020. Social isolation and loneliness in older adults: Opportunities for the health care system. Washington, DC: The National Academies Press. 2020. ISBN:978-0-309-67100-2, ISBN:978-0-309-67103-3. doi:10.17226/25663.
8. Paczkowski MM, Galea S. Sociodemographic characteristics of the neighborhood and depressive symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(4):337–41. doi:10.1097/YCO.0b013e32833ad70b.
9. Gambaryan MG, Kontsevaya AV, Agishina TA, Drapkina OM. Effectiveness of legislative actions against tobacco smoking regarding the reduction of in-hospital morbidity of angina pectoris and myocardial infarction in Russia as a whole and 10 Russian constituent entities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2911. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Концевая А.В., Агишина Т.А., Драпкина О.М. Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2911. doi:10.15829/1728-8800-2021-2911.

Инфламмейджинг в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний

Ким О. Т.

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

Читайте статью: Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. **Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы.** в разделе **Обзоры литературы**, стр. 92-98

Ключевые слова: старение, саркопения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/08-2021

Принята к публикации 01/09-2021



Для цитирования: Ким О. Т. Инфламмейджинг в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3053. doi:10.15829/1728-8800-2021-3053

Inflammaging in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases

Kim O. T.

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

See Krivoshepova K. E., Masenko V. L., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. **Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues** in **Review articles**, pp. 92-98

Keywords: aging, sarcopenia.

Relationships and Activities: none.

Kim O. T. ORCID: 0000-0002-0332-7696.

Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 23/08-2021

Accepted: 01/09-2021

For citation: Kim O. T. Inflammaging in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3053. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3053

По оценкам Всемирной организации здравоохранения с 1950 по 2020гг средняя продолжительность жизни возросла в ~2 раза — с 47 до 73,2 лет. Прогнозируется, что доля пожилых людей в популяции к 2050г возрастет с 12 до 22%. Увеличение доли пожилого населения закономерно привлекает внимание к процессу здорового старения. Оно включает в себя предотвращение (или позднее начало) возраст-ассоциированных заболеваний, инвалидности, сохранение когнитивных и физических функций и социальной активности в течение всей жизни. К сожалению, в настоящее время продолжительность здоровой жизни значительно отстает от общей продолжитель-

ности жизни и хронические неинфекционные заболевания стали лидирующей причиной смерти в мире [1].

Старение — это многофакторный процесс, характеризующийся снижением функциональности организма с течением времени и сопровождающийся повышенным риском развития хронических неинфекционных заболеваний [2]. Определены семь ключевых механизмов, ведущих к старению. К ним относятся нарушения регенерации стволовых клеток, метаболизма, протеостаза, макромолекулярные повреждения, стресс, эпигенетические модификации и воспаление. Эти механизмы связаны между собой, модулируя друг друга и образуя интегрированную сеть. Все механизмы схо-

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: + 7 (901) 507-49-87

[Ким О. Т. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

дятся на воспалении, поскольку дезорганизация каждого из них вызывает воспалительный ответ, который, в свою очередь, нарушает регуляцию других путей [3].

В отличие от острого воспаления, вызванного инфекционными агентами, воспаление старения (инфламмейджинг) — это хроническое асептическое и бессимптомное воспаление слабой степени, вызванное эндогенными сигналами. Это сложный и системный процесс, вероятно являющийся результатом воздействия нескольких факторов. В результате накопления молекул, выделяемых стареющими и поврежденными клетками (например, микро рибонуклеиновая кислота, митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота или гистоны), активируются клетки врожденного иммунитета, что ведет к воспалительному ответу. С возрастом количество стареющих клеток увеличивается, и они выделяют большое количество провоспалительных цитокинов, что ведет к формированию секреторного фенотипа, связанного со старением (Senescence Associated Secretory Phenotype, SASP). Основную роль в нем играют цитокины: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и С-реактивный белок [4]. Другие факторы, ведущие к воспалению, включают нерациональное питание, изменение микробиома и эпителиальной проницаемости кишечника, хронический стресс и инфицирование цитомегаловирусом. Значительный вклад в усиление инфламмейджинга вносит ожирение, поскольку жировая ткань является крупным эндокринным органом, активно и двусторонне взаимодействующим с нервной и иммунной системой [5].

Примечательно, что одновременно при активации врожденного иммунитета при старении происходит подавление адаптивного иммунного ответа, что приводит к уязвимости к инфекционным болезням и сниженному ответу на вакцинацию на фоне общего провоспалительного статуса — феномен, называемый иммуностарением [6]. Считается, что усиление воспаления с возрастом — это частный пример так называемой антагонистической плейотропии, явления, при котором один и тот же признак полезен для адаптации в раннем возрасте, но оказывает отрицательное дей-

ствие в пострепродуктивном периоде, когда ослабляется давление естественного отбора [7]. К примеру, было обнаружено, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом возрасте была намного выше среди лиц с высоким провоспалительным соотношением фактора некроза опухоли и интерлейкина-10. Была выдвинута гипотеза, что подобный статус был связан с высокой устойчивостью к патогенам в молодости, но обернулся большей предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям в пожилом возрасте [8]. Накапливается все больше доказательств, что именно инфламмейджинг играет ключевую роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, злокачественных новообразований, сахарного диабета 2 типа и депрессии [3, 5].

В статье Кривошаповой К. Е. и др. «Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: спорные и нерешенные вопросы» обсуждается новый гериатрический синдром, компоненты которого — атеросклероз, ожирение, остеопороз и саркопения — обычно рассматривались по отдельности. Понимание этих состояний как комплекса, объединенного одним механизмом хронического системного воспаления, позволит практически врачу дифференцированно подойти к диагностике и лечению такого пациента и избежать полипрагмазии.

В настоящее время активно разрабатываются методы, направленные на снижение хронического воспаления как универсального способа профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний. Использование низких доз аспирина, статинов, физическая активность и снижение калорийности рациона — это те методы, которые уже широко используются [9]. Возможные методы лечения в будущем включают сенолитические препараты, про- и пребиотики, трансплантацию кишечной микробиоты и вакцину против цитомегаловируса [5].

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (ссылка активна на 23.08.2021).
2. Marsman D, Belsky DW, Gregori D, et al. Healthy ageing: the natural consequences of good nutrition—a conference report. *Eur J Nutr*. 2018;57(Suppl 2):15-34. doi:10.1007/s00394-018-1723-0.
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-13. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039.
4. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev*. 2020;34(23-24):1565-76. doi:10.1101/gad.343129.120.
5. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immunometabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90. doi:10.1038/s41574-018-0059-4.
6. Shirinsky VS, Shirinsky IV. Polymorbidity. Ageing of immune system and low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(4):609-24. (In Russ.) Ширинский В. С., Ширинский И. В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление — вызов современной медицине. *Медицинская иммунология*. 2020;22(4):609-24. doi:10.15789/1563-0625-PAO-2042.
7. Carter AJ, Nguyen AQ. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. *BMC Med Genet*. 2011;12:160. doi:10.1186/1471-2350-12-160.
8. Van Den Biggelaar AH, De Craen AJ, Gussekloo J, et al. Inflammation underlying cardiovascular mortality is a late consequence of evolutionary programming. *FASEB J*. 2004;18(9):1022-4. doi:10.1096/fj.03-1162fje.
9. Karamnova NS, Drapkina OM. COVID-19 and nutrition: new emphases, old priorities (review of guidelines). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2576. (In Russ.) Карамнова Н. С., Драпкина О. М. COVID-19 и питание: новые акценты, прежние приоритеты (обзор рекомендаций). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2576. doi:10.15829/1728-8800-2020-2576.

Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний

Кочетков А.И.¹, Клепикова М.В.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться главной причиной смертности во всем мире и в РФ, поэтому ведется изучение новых возможных факторов риска их развития и прогрессирования. К настоящему времени накоплены данные о прогностически неблагоприятном влиянии повышенного уровня триметиламиноксида (ТМАО) в контексте сердечно-сосудистых осложнений, а также обсуждается возможная роль фосфолипидов (ФЛ). Целью настоящего обзора был анализ литературных данных о потенциальной взаимосвязи ТМАО и ФЛ с сердечно-сосудистым риском (ССР), а также возможные пути решения этой проблемы. В качестве материалов и методов применялся поиск и анализ публикаций по данной тематике в реферативных базах Elibrary, PubMed, Medline, Google Scholar в период с их создания по 2021г. Было выявлено, что в высоких концентрациях ТМАО может оказывать провоспалительные эффекты, стимулировать атерогенез и повышать агрегационную способность тромбоцитов. Увеличение содержания ТМАО в крови повышает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у больных с заболеваниями периферических артерий и хронической сердечной недостаточностью, коррелирует с объемом повреждения вещества головного мозга при инсульте. Важнейшее участие в образовании ТМАО принимает микробиота толстого кишечника, которая метаболизирует субстраты, в т.ч. ФЛ, до триметиламина, который, всасываясь, превращается в печени в ТМАО. На основании анализа имеющихся исследований можно сделать вывод, что избыточное

поступление в желудочно-кишечный тракт ФЛ и повышенной продукции ТМАО потенциально взаимосвязаны с увеличением ССР. Вместе с тем ФЛ на сегодняшний день применяются и как лекарственные препараты, в частности, как гепатопротекторы. Ввиду этого необходимы масштабные рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение профиля ССР на фоне такой терапии. В настоящее время доступны и другие гепатопротекторы, которые лишены таких потенциальных рисков, поскольку не содержат ФЛ; одним из них является урсодезоксихолевая кислота, которая доказала свою эффективность и безопасность, в т.ч. у пациентов высокого ССР в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, триметиламиноксид, фосфолипиды, фосфатидилхолин, урсодезоксихолевая кислота, лекарственная безопасность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/08-2021

Рецензия получена 29/08-2021

Принята к публикации 02/09-2021



Для цитирования: Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):3014. doi:10.15829/1728-8800-2021-3014

Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease

Kochetkov A. I.¹, Klepikova M. V.¹, Ostroumova O. D.^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of death throughout the world and in Russia. Therefore, new possible risk factors for their development and progression are being studied. To date, information have been accumulated on unfavorable prognostic effect of elevated trimethylamine oxide (TMAO) levels on cardiovascular events, and the possible role of phospholipids (PLs) is being discussed. The aim of this review was to analyze the literature data on the potential relationship of TMAO and PLs with cardiovascular risk (CVR), as well as possible solutions to this problem. The search and analysis of publications was performed using Elibrary, PubMed, Medline, and

Google Scholar databases in the period from their creation to 2021. It was found that high TMAO concentrations can have pro-inflammatory effects, stimulate atherogenesis and increase platelet aggregation. An increase in the blood TMAO levels increases the risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease, is associated with an increased risk of cardiovascular and all-cause death in patients with peripheral arterial disease and heart failure, and correlates with the extent of brain regions involved in stroke. The most important part in TMAO formation is taken by the gut microbiota, which metabolizes substrates, including PLs, to trimethylamine, which, when absorbed, is

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: +7 (903) 169-68-28

[Кочетков А.И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-5801-3742, Клепикова М.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0003-4258-1889, Остроумова О.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225].

converted into TMAO in the liver. The analysis of available studies shows that the excessive intake of PLs into the gastrointestinal tract and the increased TMAO production are potentially interrelated with an increase in CVR. At the same time, PLs are currently used as drugs, in particular, as hepatoprotective agents. In view of this, large-scale randomized clinical trials are needed to study the CVR profile in patients receiving such therapy. Currently, other hepatoprotective agents are available that are devoid of such potential risks, since they do not contain PLs. One of these agents is ursodeoxycholic acid, which has proven its effectiveness and safety, including in patients with high CVR in routine clinical practice.

Keywords: cardiovascular risk, trimethylamine oxide, phospholipids, phosphatidylcholine, ursodeoxycholic acid, drug safety.

Relationships and Activities: none.

Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Klepikova M. V. ORCID: 0000-0003-4258-1889, Ostroumova O. D.* ORCID: 0000-0002-0795-8225.

*Corresponding author: ostroumova.olga@mail.ru

Received: 03/08-2021

Revision Received: 29/08-2021

Accepted: 02/09-2021

For citation: Kochetkov A. I., Klepikova M. V., Ostroumova O. D. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3014. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3014

ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламинооксид, УДХК — урсodeзоксихолевая кислота, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФЛ — фосфолипиды, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, FFO — Food-frequency questionnaire, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире [1, 2], и закономерно, что на фоне этого продолжается активное изучение их патогенеза и факторов, вносящих вклад в их развитие. Данные факторы можно разделить на внешние и внутренние, прежде всего генетически детерминированные [3, 4]. И здесь важно подчеркнуть, что преимущественное значение в возникновении ССЗ имеют именно экзогенные факторы, тогда как на долю внутренних факторов приходится только ~20% сердечно-сосудистого риска (ССР) [5].

Среди экзогенных причин, повышающих вероятность возникновения ССЗ, в настоящее время особое внимание уделяется рациону питания, включающему в себя избыточное потребление насыщенных животных жиров, сахара, соли и продуктов из красного мяса [6, 7]. Одним из связующих звеньев между развитием ССЗ и потреблением продуктов животного происхождения, прежде всего красного мяса, яиц и морепродуктов является триметиламинооксид (ТМАО), который образуется в печени под действием флавиноидсодержащих монооксигеназ 1-5 типов [8]. В свою очередь, предшественником ТМАО служит триметиламин (ТМА), синтезируемый кишечной микробиотой из фосфолипидов (ФЛ) (в особенности фосфатидилхолина), холина, L-карнитина, бетаина, диметилглицина и эрготионеина [8].

В связи с этим был проведен обзор, целью которого явился анализ литературных данных о потенциальной взаимосвязи ТМАО и ФЛ с ССР, а также возможные пути решения данной проблемы. В качестве материалов и методов применялся поиск и анализ публикаций по данной тематике в реферативных базах E-library, PubMed, Medline, Google Scholar за период с их создания по 2021г. Поиск проводился по

ключевым словам: “триметиламинооксид”, “фосфолипиды”, “фосфатидилхолин”, “сердечно-сосудистый риск”, “микробиота”, “атеросклероз”, “сердечно-сосудистые заболевания”, “ишемическая болезнь сердца”, “хроническая сердечная-недостаточность”, “инсульт”, “урсodeзоксихолевая кислота”, лекарственная безопасность.

В результате было обнаружено, что с одной стороны, ТМАО выполняет в организме человека важную физиологическую функцию: являясь осмолитом, данная молекула поддерживает постоянство объема клеток и обеспечивает стабильность структуры белков и нуклеиновых кислот за счет энтропийных и энтальпийных механизмов и, тем самым, противодействует факторам, способствующим процессам денатурации, таким как изменение осмоларности, гидростатического давления и колебания концентрации мочевины [8, 9]. Есть данные о том, что ТМАО может выступать в роли шаперона и даже используется в таком качестве в исследованиях [8, 9]. Нормальный уровень ТМАО в крови составляет <3 мкмоль/л [9].

Вместе с тем, у ТМАО обнаружено существенное количество негативных эффектов, связанных с потенцированием атеросклероза и повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [8, 10-12]. Так, ТМАО угнетает обратный транспорт холестерина (ХС), способствует трансформации макрофагов в пенные клетки за счет повышения экспрессии на поверхности макрофагов проатерогенного сквенджер-рецептора (scavenger receptor) CD36, а также снижает представительство в печени катализирующей образование желчных кислот холестерол-7-α-1-гидроксилазы посредством влияния на ее рибонуклеиновую кислоту [10, 11]. ТМАО усиливает выраженность системного воспаления, сходным

образом занимающего важное место в атерогенезе [10-12]. Эта молекула активирует каскад воспалительных реакций в эндотелии и гладкой мускулатуре посредством вовлечения в процесс ядерного фактора-кВ, на фоне чего повышается экспрессия генов таких провоспалительных медиаторов, как моноцитарный хемотаксический протеин-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), циклооксигеназа 2, маркер макрофагов CD68 и интерлейкин-6 [10-12]. В дополнение к этому ТМАО дозозависимым образом может усиливать агрегационную способность тромбоцитов, благодаря увеличению в них содержания инозитол-трифосфата, создавая, тем самым, предпосылки к высвобождению кальция из депо во внутренней среде тромбоцитов, что, в свою очередь, активирует последние [10, 12].

Такие патогенетические основы роли ТМАО в возникновении и прогрессировании ССЗ подтверждаются клиническими данными.

В частности, в метаанализе Yao ME, et al. [13], объединившем данные 9 проспективных наблюдательных когортных исследований с участием 10301 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом, было показано, что повышенное содержание в крови ТМАО ассоциируется с увеличением риска больших неблагоприятных сердечных событий (все сердечно-сосудистые события, смерть, смерть от любой причины, инфаркт миокарда (ИМ) и др.) на 58% (отношение рисков (ОР) 1,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,35-1,84 ($p<0,001$)). При стратификации результатов в зависимости от периода наблюдения риск развития больших неблагоприятных сердечных событий у пациентов с повышенным уровнем ТМАО на протяжении ≥ 4 лет был выше на 96% (ОР 1,96; 95% ДИ: 1,52-2,52; $p<0,001$), а на протяжении от 1 года до 3 лет возрастал на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,26-1,43; $p=0,004$). При анализе зависимости доза-эффект авторы выявили J-образную взаимосвязь между концентрацией ТМАО и развитием больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p=0,033$): ОР составляло >1 при содержании ТМАО $>5,1$ мкмоль/л.

В другом проспективном исследовании [14] изучалась взаимосвязь между уровнем ТМАО, с одной стороны, и тяжестью заболевания, и смертностью пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА), с другой. В работу вошли 262 пациента с симптомными ЗПА (средний возраст 70 лет, 87% — мужчины), из которых 147 человек имели синдром перемежающейся хромоты, а 115 — критическую ишемию конечности. Средний период наблюдения составлял 4 года. Выявлено, что у пациентов с критической ишемией конечностей уровень ТМАО был статически значимо ($p<0,001$) выше в сравнении с больными с перемежающейся хромотой — 2,77 и 1,30 мкмоль/л, соответственно. В ходе

РОС-анализа установлено, что начиная с концентрации ТМАО в крови $>2,26$ мкмоль/л, повышается тяжесть ЗПА, а у пациентов с уровнем ТМАО, превышающим данное значение, риск ЗПА возрастает в >4 раза (отношение шансов (ОШ) 4,4; 95% ДИ: 2,1-9,1; $p<0,001$). В дополнение к этому у пациентов с ЗПА и ТМАО $>2,26$ мкмоль/л в >2 раза повышен риск сердечно-сосудистой смерти — ОР составляют от 2,15 до 3,44 в зависимости от поправки на те или иные факторы (значения p в диапазоне от 0,04 до $<0,001$).

Содержание в крови ТМАО взаимосвязано с тяжестью инсульта и объемом вещества головного мозга. В кросс-секционном исследовании Wu C, et al. [15] изучали зависимость объема повреждения головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом ($n=377$). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев. Глубина поражения вещества ткани мозга оценивалась с помощью магнитно-резонансной томографии (1,5-3Т, диффузионно-взвешенный режим), тяжесть инсульта — с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). Степень тяжести инсульта трактовалась как легкая при >6 баллов по NIHSS. Авторы обнаружили, что у пациентов с ишемическим инсультом отмечалась статистически значимо ($p<0,001$) большая концентрация ТМАО по сравнению с контрольной группой — 5,1 и 3,1 мкмоль/л, соответственно. Кроме того, уровень ТМАО у больных с легким инсультом (3,6 мкмоль/л) был статистически значимо ($p<0,001$) ниже по сравнению с теми, у кого наблюдался умеренно-тяжелый тяжелый инсульт (средний уровень ТМАО по двум последним подгруппам — 6,5 мкмоль/л). Увеличение содержания в крови ТМАО на каждый 1 мкмоль/л после поправки на сосудистые факторы ассоциировалось со статистически значимым повышением тяжести инсульта на 1,13 балла по NIHSS (95% ДИ: 1,04-1,29; $p<0,001$) и ростом объема поражения головного мозга на 1,69 мл (95% ДИ: 1,41-2,03; $p<0,001$). В ходе ROC-анализа установлено, что отрезным значением, выше которого наблюдается умеренно тяжелое и тяжелое течение инсульта, является уровень 4,95 мкмоль/л (чувствительность 70,2%, специфичность 79,9%). Таким образом, повышенное содержание в крови ТМАО представляет собой независимый предиктор тяжести ишемического инсульта и объема поражения ткани головного мозга.

В другом популяционном кросс-секционном исследовании [16] одной из целей являлось изучение взаимосвязи между уровнем ТМАО в рационе питания и цитокиновым профилем у лиц Баварской популяции в возрасте 18-80 лет во внегоспитальных условиях. Было установлено, что у лиц, потребляющих большее количество молока

и в целом имеющих больший объем ежедневного рациона питания, наблюдается увеличение содержания в крови ТМАО: 3,13 мкмоль/л для верхнего квартиля потребления молока и 2,08 мкмоль/л для нижнего квартиля потребления молока (p для тренда 0,008). Лица из верхнего квартиля по содержанию ТМАО по сравнению с нижним квартилем имели статистически значимо большие уровни ФНО- α (p для тренда 0,04), растворимых рецепторов $p55$ и $p75$ к ФНО- α (p для тренда в обоих случаях $<0,0001$), различия варьировали от 14,4 до 17,3%. Следовательно, можно сделать вывод, что содержание ТМАО, так или иначе, зависит от особенностей пищевого поведения, а сам данный показатель взаимосвязан с процессами воспаления.

ТМАО обладает предиктивной ценностью и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В рамках проспективного исследования [17] изучалась взаимосвязь уровня данного вещества в крови со смертностью от всех причин у стабильных пациентов с ХСН ($n=720$), у которых ранее в плановом порядке была выполнена коронарография, фракция выброса, в среднем, 35% (25-50%). Контрольную группу составили 300 здоровых лиц. Период наблюдения в работе равнялся 5 годам. У пациентов с ХСН наблюдались статистически значимо более высокие уровни ТМАО в сравнении со здоровыми лицами — 5,0 и 3,5 мкмоль/л, соответственно ($p<0,001$). Отмечалась слабая, но статистически значимая корреляция между уровнем ТМАО и мозгового натрийуретического пептида ($r=0,23$; $p<0,001$). Повышенный уровень ТМАО среди пациентов с ХСН ассоциировался с увеличением риска смерти от всех причин в 3,4 раза (квартиль 4 в сравнении с квартилем 1 — ОР 3,42; 95% ДИ: 2,24-5,23 ($p<0,001$)). После поправки на традиционные факторы риска и содержание мозгового натрийуретического пептида повышенный уровень ТМАО сохранял свою предиктивную значимость в отношении смертности от всех причин на протяжении 5-летнего периода — ОР 2,2; 95% ДИ 1,42-3,43 ($p<0,001$). Аналогичным образом прогностическая значимость ТМАО в контексте смертности от всех причин сохранялась и после добавления в регрессионную модель расчетной скорости клубочковой фильтрации — ОР 1,75; 95% ДИ: 1,07-2,86 ($p<0,001$).

Как упоминалось выше, одним из источников образования ТМА (а в последующем и ТМАО), является фосфатидилхолин [8-10]. Фосфатидилхолин представляет отчасти собирательное понятие и объединяет в себе вещества, относящиеся к ФЛ [8-10]. Фосфатидилхолин состоит из остатка трехатомного спирта глицерина, к которому в первом положении через фосфатную группу присоединен остаток холина, а во втором и третьем положении посредством сложноэфирных связей присоединены остат-

ки высших жирных кислот, причем, как правило, одна из них — насыщенная, а другая ненасыщенная, т.е. имеющая одну или несколько двойных связей между атомами углерода в своем скелете [8-10, 18]. Таким образом, фосфатидилхолины могут различаться между собой в зависимости от вариантов фрагментов жирных кислот, входящих в их состав. В клинической практике также часто встречается термин лецитин, нередко отождествляемый с фосфатидилхолином, но это не совсем верно [8-10]. Лецитин представляет собой смесь ФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин), получаемых из бобов сои, а также в избытке содержится в яичном желтке, шпинате, орехах и субпродуктах [8-10, 18]. Таким образом, фосфатидилхолин является составным компонентом лецитина. Фосфатидилхолин относится к амфифильным соединениям: фосфатная группа и остаток холина формируют гидрофильную “головку”, а две цепочки жирных кислот образуют гидрофобный “хвост”. Благодаря таким амфифильным свойствам ФЛ в водной среде агрегируют и образуют двухслойные стабильные мембранные структуры, в которых гидрофобные “хвосты” направлены вовнутрь, а гидрофильные “головки” — наружу [18]. Именно эти свойства обуславливают в организме важнейшую функцию ФЛ, в т.ч. и фосфатидилхолина, — формирование мембран клеток и органелл (например, митохондрий) [18, 19]. На этом свойстве ФЛ в целом и фосфатидилхолина в частности основано применение их в качестве лекарственных средств для терапии заболеваний печени, чем достигается стабилизация мембран гепатоцитов и повышается их способность к репарации [18]. К другим функциям ФЛ относится формирование и стабилизация липопротеинов в крови, участие в сборке и секреции липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов, отграничение от цитоплазмы внутриклеточных депозитов нейтральных жиров (чем предотвращается их липотоксичность), регуляция липогенеза *de novo*, обеспечение нормальной работы митохондрий [19].

Вместе с тем необходимо понимать, что при избыточном поступлении в организм ФЛ, в т.ч. фосфатидилхолина, создаются условия для избыточной продукции ТМА кишечной микробиотой [3, 9, 11]. Поступая в кишечник, ФЛ (лецитин, фосфатидилхолин) подвергаются воздействию кишечных липаз и фосфодиэстераз с образованием большого количества метаболитов, включая глицерофосфохолин, фосфохолин и, наконец, непосредственно холин [3, 9, 10]. В свою очередь, холин-содержащие продукты, накапливаясь в толстом кишечнике, служат субстратом для превращения микробиотой в ТМА, который всасываясь кровью, метаболизируется в печени до ТМАО, и последний уже реализует все описанные выше отрицательные эффекты на систем-

ном уровне, прежде всего негативно сказывающиеся на состоянии сердечно-сосудистой системы [3, 9, 10].

В среднем, в обычном рационе питания содержится ~500 мг свободного холина [9]. Наиболее богаты данным веществом красное мясо, рыба, мясо птицы и яйца. Также в достаточном количестве холин представлен в цельнозерновых продуктах, сое и отдельных овощах, например, в цветной и кочанной капусте [9]. Не менее важен и тот факт, что фосфатидилхолин в избытке присутствует в ряде лекарственных препаратов, в частности, применяющихся для терапии деменции и для лечения заболеваний печени — гепатопротекторы, активным началом которых служат эссенциальные ФЛ. Это, в свою очередь, закономерно поднимает вопрос о безопасности такой терапии и потенциальных рисках нежелательных лекарственных реакций и лекарственно-индуцированных заболеваний, поскольку по сути в такой ситуации пациент получает дополнительных пул веществ-предшественников ТМАО. Выходом из этого может быть применение аналогичных по своей терапевтической направленности лекарственных препаратов, но имеющих в качестве своих действующих веществ другие субстанции, не относящиеся к классу ФЛ. В качестве альтернативы к такому подходу возможно рассмотреть ограничение потребления холин- и ФЛ-содержащих продуктов, но, безусловно, в реальности такой принцип крайне сложен к применению в клинической практике, поскольку с одной стороны, весьма сложно рассчитать точное содержание данных субстратов в рационе питания, а с другой — требует полного комплайенса между врачом и пациентом [9]. Известно, что холин всасывается в тонком кишечнике с помощью переносчиков, и такой транспорт оказывается, как минимум, на 50% нагруженным от своей максимальной транспортирующей возможности при содержании холина в просвете кишечника на уровне 200–300 мкмоль [9]. Если пациент употребляет продукты питания и/или лекарственные препараты, богатые фосфатидилхолином (который расщепляется липазами кишечника до холина) и/или непосредственно холином, то концентрация последнего повышается до тех пределов, когда она уже превышает транспортные возможности переносчиков, локализованных в слизистой оболочке тонкого кишечника, и избыток его перемещается дальше в нижние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где холин превращается микробиотой в ТМА — предшественник проатерогенного ТМАО [9].

Взаимосвязь между избыточным поступлением в организм фосфатидилхолина/холина и повышенной продукцией ТМАО подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований [7, 20–22]. В одной из ранних работ [20] на модели лабора-

торных грызунов было установлено, что при низком содержании холина в рационе питания (1,5 ммоль/кг) лишь 9 мкмоль (6% от дозы) его достигали тех отделов толстого кишечника (слепой и ободочной кишки), в которых присутствуют бактерии, способные метаболизировать данное вещество в ТМА. После увеличения содержания в диете холина до 15 ммоль/кг уже 237 мкмоль (16% от дозы) достигали слепой и ободочной кишки. При обеих нагрузочных дозах 64–65% поступившего в ЖКТ холина всасывалось в системный кровоток через 3 часа после введения. Также обнаружено, что при дозах пищевого холина <7 ммоль/кг экскреция ТМА и ТМАО с мочой увеличивалась лишь в незначительной степени. При увеличении же дозы пищевого холина до 15 ммоль/кг выделение с мочой ТМА и ТМАО за сутки возрастало в непропорционально высокой степени — до 226 и 3617 мкмоль/кг, соответственно; для сравнения аналогичные показатели в контрольной группе, не получавшей нагрузку холином, составляли 11 мкмоль/кг ТМА и 100 мкмоль/кг ТМАО. Одним из важнейших выводов исследования стало то, что в ситуации, когда интестинальные транспортеры холина, обеспечивающие его всасывание, перегружены, избыточный объем данного нутриента поступает в толстый кишечник, где при участии микробиоты превращается в ТМА.

В 2011г в журнале Nature было опубликовано интересное по своей методологии исследование Wang Z, et al. [21], в котором центральное значение отводилось принципам метаболомики, иными словами, изучению конечных и промежуточных продуктов обмена веществ в биологической системе и анализу уникальных низкомолекулярных метаболитов, характерных для тех или иных биохимических процессов. Целью работы являлся поиск метаболитических профилей, лишенных потенциальных систематических ошибок, которые наилучшим образом позволяли бы спрогнозировать риск ССЗ. На первом этапе из биобанка были отобраны образцы плазмы крови пациентов (n=50), прошедших полное кардиологическое обследование и у которых в последующие 3 года возник ИМ, инсульт или смертельный исход. Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту здоровые лица (n=50). С помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии было обнаружено 40 соединений-кандидатов, демонстрирующих корреляции с риском ССЗ. В дальнейшем с использованием биоданных еще 50 лиц, это перечен был сокращен до 18 аналитов и уже среди них лишь 3 соединения с соотношением масса-заряд 76, 104 и 118 имели статистически значимые (p<0,001) взаимосвязи между собой, свидетельствующие о потенциально общем метаболическом пути их образования. В последующем при применении ядерного магнитного резонанса, жидкостной и газовой хроматографии

в сочетании с масс-спектрометрией и многоэтапной дериватизацией первые 2 вещества были однозначно идентифицированы как ТМАО и холин. На следующем этапе работы с целью подтверждения гипотезы о том, что все 3 метаболита образуются в ходе биохимического преобразования пищевого фосфатидилхолина, была сформирована группа лабораторных грызунов, которых с помощью зонда кормили фосфатидилхолином, выделенным из желтка яиц, на фоне чего мониторировали концентрацию трех данных аналитов в крови. В итоге как среди самцов, так и среди самок грызунов пищевая нагрузка фосфатидилхолином вела к повышению содержания в крови всех трех метаболитов — холина, ТМАО и вещества с соотношением масса-заряд, равным 118. В дальнейшем при применении дейтеризации авторы выявили, что последнее вещество представляет собой бетаин — производное фосфатидилхолина, также служащее предшественником при синтезе ТМА микробиотой толстого кишечника.

На следующем этапе работы анализировалась роль именно микробиоты в образовании ТМАО из пищевого фосфатидилхолина. Для этого грызунам энтерально вводился меченый дейтерием фосфатидилхолин. На фоне этого, демонстрируя временную зависимость от поступления в ЖКТ меченого фосфатидилхолина, в периферической крови определялся ТМАО с наличием в молекуле дейтерия, т.е. была доказано, что субстратом для синтеза ТМАО являлись именно пищевые ФЛ (фосфатидилхолин). В дополнение к этому, как показали авторы, назначение грызунам антибиотиков широкого спектра действия для подавления микробиоты кишечника на протяжении 3 нед., предшествующих введению меченого фосфатидилхолина, ассоциировалось с полным отсутствием дейтеризированного ТМАО в крови, несмотря на поступление в организм такого же меченого фосфатидилхолина. Эта часть работы в очередной раз доказала важнейшую роль кишечных бактерий в цепочке превращений пищевых ФЛ в ТМАО.

Дальнейшая часть рассматриваемого исследования [21] состояла в изучении прогностической значимости в отношении ССЗ уровней в крови ТМАО, холина и бетаина, которые определялись посредством жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Для этого использовались данные биобанка 1876 лиц, прошедших комплексное кардиологическое обследование, причем в эту выборку не включались пациенты, лабораторно-инструментальные показатели которых анализировались в описанной выше первой части работы. Было обнаружено, что повышенный уровень холина, ТМАО и бетаина дозозависимым образом ассоциировался с наличием ССЗ в целом и их отдельными клиническими вариантами, такими как заболевания периферических артерий, ИБС и наличие ИМ в анамнезе.

Затем авторы проанализировали [21], является ли наблюдаемая сильная взаимосвязь между содержанием в крови метаболитов фосфатидилхолина и ССР отражением индукции проатерогенных механизмов. Для этого в исследовании использовались лабораторные грызуны с неэкспрессируемыми генами аполипопротеина (апо) Е и в силу этого предрасположенные к развитию атеросклероза (одной из функций апо Е является обеспечение поглощения печенью остатков липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов, а также транспорт липидов из лимфатической системы в крови и поддержание метаболизма ХС). В момент отлучения от грудного вскармливания животные переводились либо на обычный рацион питания (содержание холина 0,08-0,09% от общей пищи), диету с промежуточным содержанием холина (0,5%), повышенным его содержанием (1,0%) или повышенным содержанием ТМАО (0,12%). В результате обнаружено, что по достижению возраста 20 нед. и у самок, и у самцов в группах с дополнительной нагрузкой холином и ТМАО наблюдалось увеличение общей площади атеросклеротического поражения в области корня аорты. Среди животных, получавших нутритивную поддержку холином и ТМАО, отмечалось лишь незначительное увеличение содержания в крови холина, тогда концентрация ТМАО возрастала в существенно большей и статистически значимой степени. Одновременно оценивались уровни в крови общего ХС, триглицеридов (ТГ), глюкозы и дополнительно — содержание ТГ в печени, как факторов, потенциально взаимосвязанных с наблюдаемым прогрессированием атеросклеротического процесса, однако статистически значимых изменений в указанных параметрах выявлено не было. Более того, обнаруживалась статистически значимая прямая корреляция между концентрацией в крови ТМАО и размерами атеросклеротических бляшек. В дополнение к этому установлено, что увеличение содержания в рационе питания холина, ТМАО или бетаина ведет к индукции скэвенджер-макрофагов, участвующих в атерогенезе, и в целом ускоряет его.

В другом проспективном клиническом исследовании [22] изучалась взаимосвязь между микробиота-зависимым метаболизмом фосфатидилхолина, уровнем ТМАО и сердечно-сосудистыми осложнениями у человека. В первую часть работы было включено 40 здоровых добровольцев, не имеющих хронических заболеваний и не принимающих антибиотиков и пробиотиков как на момент включения, так и в течение предшествующего месяца. Участники получали *per os* 250 мг меченого дейтерием фосфатидилхолина, а также потребляли два куриных яйца, сваренных вкрутую в ходе визита 1. Шести из них также назначались антибактериальные препараты на протяжении одной недели —

метронидазол 500 мг 2 раза/сут. в сочетании с ципрофлоксацином 500 мг один раз/сут. После этого на визите 2 нагрузка меченым фосфатидилхолином повторялась. Последнее (третье) введение *per os* меченого фосфатидилхолина осуществлялось через 1 мес. или позже после отмены антибактериальных препаратов. После каждого введения фосфатидилхолина оценивалась концентрация метаболитов холина в плазме крови и моче. Во вторую часть исследования вошло 4007 пациентов (средний возраст 63 года), которые прошли плановую коронароангиографию, и 74% из них имели $\geq 50\%$ стеноз как минимум одной коронарной артерии, 42% перенесли ИМ, 72% имели артериальную гипертензию и 32% — сахарный диабет (СД). Фосфатидилхолин и его метаболиты определялись в образцах крови, полученных непосредственно в момент чрескожного вмешательства. Во второй части работы период наблюдения составил 3 года. В результате обнаружено, что на фоне нагрузки фосфатидилхолином в крови увеличивались уровни метаболитом холина, ТМАО и ТМАО с дейтерием, т.е. образованного из пищевого меченого фосфатидилхолина. Содержание в плазме ТМАО существенно снижалось на фоне применения антибактериальных препаратов, а затем вновь увеличивалось после их отмены. Повышенный уровень ТМАО статистически значимо ассоциировался с повышением риска возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) — ОР для верхнего квартиля концентрации ТМАО по сравнению с нижним в модели без поправок 2,54 (95% ДИ: 1,98-3,28; $p < 0,001$) и ОР 1,43 (95% ДИ: 1,05-1,94; $p < 0,02$) для модели с поправками на множественные сопутствующие факторы. Авторы пришли к выводу, что ТМАО образуется в т.ч. из фосфатидилхолина и важную роль в этом метаболическом процессе играет микробиота кишечника, а повышенный уровень ТМАО представляет собой предиктор сердечно-сосудистых осложнений.

Еще в одном исследовании [7] изучалась взаимосвязь между потреблением фосфатидилхолина и сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин среди пациентов, включенных в Nurses' Health Study (1980-2012гг; 80978 женщин) и в Health Professionals Follow-Up Study (1986-2012гг; 39434 мужчин), которые на этапе включения не имели ССЗ и онкологических заболеваний. Особенности рациона питания и уровень потребления фосфатидилхолина оценивались с помощью специального опросника (Food-frequency questionnaire, FFQ). В более ранних исследованиях [23] доказана предиктивная значимость FFQ в отношении уровня общего гомоцистеина крови, который, в свою очередь, является валидированным и биологически релевантным параметром, характеризующим потребление холина и его дериватов.

Информация о продуктах питания — основных источниках фосфатидилхолина — бралась из предшествующих работ [24, 25], а также из базы данных Министерства сельского хозяйства США (United States Department of Agriculture database) [26]. В ходе регрессионного анализа с поправками на множественные факторы, потенциально способные повлиять на достоверность результатов (демографические показатели, сопутствующие заболевания, образ жизни и особенности пищевого поведения), было обнаружено, что повышенное потребление фосфатидилхолина ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин — ОР для верхнего квартиля потребления фосфатидилхолина по сравнению с нижним, соответственно, 1,26 (95% ДИ: 1,15-1,39; p для тренда $< 0,0001$) и 1,11 (95% ДИ: 1,06-1,17; $p < 0,0001$), причем обнаруженные взаимосвязи демонстрировали большую силу среди пациентов с СД. На основании полученных результатов был сделан вывод, что увеличение потребления фосфатидилхолина является независимым прогностически неблагоприятным фактором, повышающим риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

Таким образом, представленные выше данные о роли ФЛ не только как важного компонента внутренней среды организма, но и как фактора, способного повышать ССР и ассоциироваться с повышением смертности в определенных ситуациях диктуют необходимость принимать во внимание избыточное потребление данных субстратов пациентами и корректировать его, если это возможно. Для практикующего врача крайне важно иметь настороженность в отношении лекарственно-индуцированных заболеваний и состояний, поскольку они зачастую не принимаются во внимание, что в свою очередь несет за собой ухудшение прогноза для пациента и может снизить как качество, так и продолжительность его жизни. Выше уже упоминалось, что в настоящее время ФЛ довольно активно применяются в клинической практике, особенно в качестве гепатопротекторов при лечении заболеваний печени. Новые данные о роли ФЛ как субстрата для образования ТМАО и неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах последнего закономерно требуют обсуждения вопроса кардиологической безопасности терапии ФЛ и организации масштабных рандомизированных клинических исследований для изучения этой потенциальной проблемы. На том уровне развития медицинской науки и клинического опыта, который существует на сегодняшний день, рекомендации по профилактике и лечению лекарственно-индуцированных заболеваний сводятся к общим принципам их терапии [27]. Первоочередным и наиболее важным из них является отмена причинного препарата и замена его на другой, не обладающий той или иной нежелательной

лекарственной реакцией, либо изначальное применение препарата, имеющего более благоприятный профиль безопасности. Безусловно, такая стратегия доступна далеко не во всех клинических ситуациях. Однако, если вновь возвращаться к группе препаратов-гепатопротекторов, здесь альтернативы эссенциальным ФЛ присутствуют, и одним таких лекарственных средств, доказавших свою высокую терапевтическую эффективность и отличный профиль безопасности, является урсодезоксихолевая кислота (препарат Урсосан, Промед Прага ЦС, Чехия).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает высокими полярными свойствами, благодаря чему, подобно ФЛ, встраивается в мембраны гепатоцитов, эпителиоцитов протоковой системы печени и слизистой ЖКТ, стабилизирует их структуру и оказывает протективные эффекты, препятствуя цитотоксическому действию солей желчных кислот [28]. УДХК стимулирует холерез, богатый бикарбонатами, тем самым эффективно разрешая внутриспеченочный холестаз. УДХК уменьшает насыщенность желчи ХС посредством подавления его всасывания в кишечнике и уменьшения синтеза в печени и, соответственно, снижая его секрецию в желчь. УДХК повышает растворимость ХС в желчи, за счёт формирования с ним жидких кристаллов; за счёт уменьшения насыщенности желчи ХС происходит вывод его из желчных конкрементов, результатом чего является растворение желчных камней, содержащих ХС, и профилактика образования новых конкрементов [28]. УДХК также реализует и иммуномодулирующие эффекты, регулируя процессы апоптоза гепатоцитов и эпителиоцитов протоковой системы печени и ЖКТ [28].

Эффективность и безопасность УДХК изучалась в ряде исследований [29, 30]. Следует привести данные многоцентрового российского исследования реальной клинической практики РАКУРС (изучение влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени урсодезоксихолевой кислоты) [29], целью которого, как следует из названия, являлось изучение эффективности и безопасности сочетанного применения статинов и УДХК (препарат Урсосан) у пациентов с высоким ССР, имеющих различные хронические заболевания печени. В исследование включались взрослые лица, имеющие ССЗ атеросклеротического генеза и/или СД, уровень общего ХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 2,0$ ммоль/л, ранее диагностированное заболевание печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей и/или измененные лабораторные показатели, подтверждающие патологию печени. Основными критериями не включения служили прием прочих гепатопротекторов, обтурационная желтуха, цирроз печени в стадии декомпенсации, острые инфекционно-воспалительные

заболевания желчевыводящих путей, а также другая тяжелая коморбидная патология. Если пациент уже получал статины, то врач рекомендовал добавить к терапии Урсосан. Если больной не принимал статины, то врач сначала инициировал их прием, а затем к статинотерапии рекомендовал добавить УДХК. Для контроля приверженности к терапии применялась специальная анкета, одобренная независимым этическим комитетом. Период наблюдения составлял 6 мес. В исследование вошли 262 пациента высокого ССР, из них 31% имел верифицированный стеноз коронарных артерий, 28% перенесли ИМ в анамнезе, 45% — атеросклероз периферических артерий, 43% — СД, 9,5% — инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе. В конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение содержания в крови общего ХС и ХС ЛНП. При анализе лабораторных показателей, безопасности терапии, не отмечено отрицательной динамики активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, а также повышения уровня билирубина в сыворотке крови. При оценке приверженности к терапии выявлено, что 196 пациентов принимали УДХК, а остальные 56 — не принимали. Группы пациентов, принимавших и не принимавших УДХК, были сопоставимы по возрасту, массе тела и исходным нарушениям липидного обмена. Обнаружено, что целевые уровни ХС ЛНП в группе пациентов, принимавших УДХК, у статистически значимо ($p=0,01$) большего количества лиц (37%), по сравнению с теми, кто не демонстрировал приверженность к терапии УДХК (20%). Авторы пришли к заключению, что добавление УДХК к статинотерапии у пациентов с высоким ССР и сопутствующими заболеваниями печени позволяет дополнительно снизить уровень общего ХС и ХС ЛНП, а также препятствует повышению активности печеночных трансаминаз, т.е. защищает гепатоциты от цитолиза.

В многоцентровой неинтервенционной наблюдательной программе УСПЕХ (Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) [30] в работу входили мужчины и женщины в возрасте 20–75 лет с диагностированной неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании со значением индекса стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) >60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина и протромбинового индекса). Включенные в исследование пациенты ($n=139$) получали УДХК (препарат Урсосан) в дозе 15 мг/кг в течение 24 нед. Также всем пациентам предоставлялись рекомендации по модификации образа жизни и диеты. На фоне применения УДХК у пациентов с НАЖБП

наблюдалось снижение активности аланинаминотрансферазы с 58 до 32 Ед/л ($p < 0,001$), аспаратаминотрансферазы с 32 до 26 Ед/мл ($p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы с 41 до 28 Ед/л ($p < 0,001$), концентрации общего ХС с $6,20 \pm 1,40$ до $5,83 \pm 1,24$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ с 3,5 до 2,2 ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛНП с $3,96 \pm 1,0$ до $3,8 \pm 0,88$ ммоль/л ($p < 0,001$) и индекса стеатоза печени FLI с $86 \pm 10,1$ до $72,8 \pm 17,8$ ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин уменьшилась толщина комплекса интима-медиа сонных артерий с $1,136 \pm 0,230$ до $1,111 \pm 0,215$ мм ($p = 0,048$) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений с 7,8 до 4,9 баллов ($p = 0,022$). По итогам исследования был сделан вывод, что использование УДХК при НАЖБП ведет к снижению активности воспалительных процессов в печени и ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена, иными словами, несет за собой потенциальный антиатерогенный эффект. Применения УДХК не вело к прогрессированию фиброза печени. Поскольку никто из участников исследования не достиг нормальной массы тела к концу периода наблюдения, описанные положительные изменения необходимо связывать непосредственно с эффектами УДХК.

Таким образом, на сегодняшний день повышенное содержание ТМАО в крови потенциально может рассматриваться как фактор, повышающий ССР в силу проатерогенных, провоспалительных и протромботических эффектов этой молекулы [8, 10-12], и что важно, прогностически неблагоприятная предиктивная значимость избыточного уровня ТМАО подтверждается данными клинических исследований у различных категорий пациентов — с ИБС, ЗПА, ХСН, инсультом. Другим практически важным направлением научных исследований закономерно является изучение субстратов, которые могут являться, в конечном счёте, предшественниками ТМАО. Одними из таких веществ служат ФЛ (в особенности фосфатидилхолин), которые при обязательном участии микробиоты толстого кишечника превращаются сначала в ТМА, а затем, всасываясь в системный кровоток, в печени трансформируются в ТМАО. Безусловно, принципиальная необхо-

димость поступления в организм ФЛ неоспорима, поскольку они обеспечивают состоятельность жизненно важных процессов в биологических системах, прежде всего, функционирование и структурную организацию мембран клеток и органелл. Вместе с тем, как показывают исследования, ситуация меняется, когда ФЛ поступают в ЖКТ в избытке, т.е. превышая способность транспортных систем кишечника реализовать их всасывание. В этом случае излишек ФЛ остается в просвете кишечника, продвигается дальше в его нижние отделы, где может метаболизироваться микробиотой до ТМА, а затем уже гепатоцитами до ТМАО. Следует отметить, что ФЛ, в т.ч. Фосфатидилхолин, могут поступать не только с пищевыми продуктами, но и с лекарственными препаратами. Одними из таких лекарственных средств являются гепатопротекторы, содержащие в себе эссенциальные ФЛ; в силу новых данных о рисках, ассоциированных с повышенным уровнем ТМАО, возникает вопрос о потенциальной сердечно-сосудистой безопасности применения долгосрочной терапии ФЛ. Данная проблема, несомненно, требует масштабных рандомизированных клинических исследований для ее всестороннего понимания. Вместе с тем необходимо отметить, что в арсенале современного клинициста есть и другие гепатопротекторы, которые лишены таких возможных рисков, и одним из них является УДХК (препарат Урсосан, Промед Прага ЦС, Чехия). Следует подчеркнуть, что Урсосан доказал свою эффективность и безопасность, в т.ч. у пациентов высокого ССР в условиях реальной клинической практики, а также продемонстрировал возможность снижать выраженность субклинических проявлений атеросклероза, способствуя уменьшению толщины комплекса интима-медиа у отдельных категорий больных. Такие данные позволяют рекомендовать этот препарат как гепатопротектор для широкого круга больных и особенно имеющих сопутствующие ССЗ.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Novakovic M, Rout A, Kingsley T, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. World J Cardiol. 2020;12(4):110-22. doi:10.4330/wjc.v12.i4.110.
- Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014;124(10):4204-11. doi:10.1172/JCI72331.
- Nabel EG. Cardiovascular disease. N Engl J Med. 2003;349(1):60-72. doi:10.1056/NEJMra035098.
- Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. Annu Rev Med. 2015;66:343-59. doi:10.1146/annurev-med-060513-093205.
- Ivashkin VT, Kashukh YeA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019;88(4):25-33. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита

- триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вопросы питания. 2019;88(4):25-33. doi:10.24411/0042-8833-2019-10038.
7. Zheng Y, Li Y, Rimm EB, et al. Dietary phosphatidylcholine and risk of all-cause and cardiovascular-specific mortality among US women and men. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(1):173-80. doi:10.3945/ajcn.116.131771.
8. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine N-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health-Cause or Effect? *Nutrients*. 2020;12(5):1330. doi:10.3390/nu12051330.
9. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1317-23. doi:10.1016/j.nut.2015.05.006.
10. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, et al. Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):207-13. doi:10.1007/s13668-018-0252-z.
11. Drapkina OM, Kaburova AN. Gut microbiota — a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):66-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота — новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):66-71. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71.
12. Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567-74. (In Russ.) Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(4):567-74. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
13. Yao ME, Liao PD, Zhao XJ, et al. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):7. doi:10.1186/s12872-019-01310-5.
14. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):15580. doi:10.1038/s41598-019-52082-z.
15. Wu C, Xue F, Lian Y, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine N-oxide levels and increased stroke injury. *Neurology*. 2020;94(7):e667-77. doi:10.1212/WNL.0000000000008862.
16. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, et al. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *J Nutr*. 2016;146(2):283-9. doi:10.3945/jn.115.220103.
17. Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
18. Ilchenko LY, Oskanova RS, Fedorov IG. Essential phospholipids: from the pharmacological properties to the therapeutic effect. *Therapy*. 2015;2:56-63. (In Russ.) Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту. *Терапия*. 2015;2:56-63.
19. van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(Pt B):1558-72. doi:10.1016/j.bbamem.2017.04.006.
20. Zeisel SH, daCosta KA, Youssef M, et al. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: dose-response relationship. *J Nutr*. 1989;119(5):800-4. doi:10.1093/jn/119.5.800.
21. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63. doi:10.1038/nature09922.
22. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
23. Chiuvé SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1073-81. doi:10.1093/ajcn/86.4.1073.
24. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods [published correction appears in *J Nutr*. 2003;133(9):2918]. *J Nutr*. 2003;133(5):1302-7. doi:10.1093/jn/133.5.1302.
25. Li Y, Wang DD, Chiuvé SE, et al. Dietary phosphatidylcholine intake and type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2015;38(2):e13-14. doi:10.2337/dc14-2093.
26. Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, Howe JC, Holden JM. USDA Database for the Choline Content of Common Foods [Internet]. Release Two. Beltsville (MD): USDA; 2008. Available from: <http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/Choline/Choln02.pdf>. (8 July 2021).
27. Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;6:113-26. (In Russ.) Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;6:113-26. doi:10.18565/pharmateka.2020.6.113-126.
28. Medical product label of the drug Ursosan. State Register of Medicines. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Урсосан. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0feb21d2-d7fa-47da-b7c9-75a9322f8879&t= (8 июля 2021).
29. Martsevish Slu, Kutishenko NP, Drozdova Llu, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: the RACURS study. *Ter Arkh*. 2014;86(12):48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Рабочая группа исследования РАКУРС. "Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeоокси-choлевой кислоты" Терапевтических архив. 2014;86(12):48-52. doi:10.17116/terarkh2014861248-52.
30. Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22-9. (In Russ.) Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. и др. Влияние урсodeооксиchoлевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22-9. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.

Значение сигнального пути “оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат” в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней

Кобалава Ж.Д.¹, Лазарев П.В.²

¹ФГАОУ ВО “Российский Университет Дружбы Народов”. Москва; ²АО “Байер”. Москва, Россия

Сердечная недостаточность по-прежнему остается заболеванием с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, что требует усиления терапии и поиска новых подходов к лечению. В настоящем обзоре подробно обсуждается физиологическое значение сигнального пути, ассоциированного с растворимой гуанилатциклазой, изложены причины снижения ее активности при сердечной недостаточности и возможные последствия в виде нарушения функции сердца и сосудов и прогрессирования заболевания. Рассматриваются фармакологические методы стимуляции образования циклического гуанозинмонофосфата при помощи препаратов с разными механизмами действия: приведены данные клинических исследований относительно их эффективности и безопасности. Перспективным подходом можно считать стимуляцию растворимой гуанилатциклазы, сопровождавшуюся благоприятными эффектами в доклинических исследованиях, а также в недавно завершившемся исследовании III фазы VICTORIA.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гуанилатциклаза, сигнальный путь.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер” (PP-M_VER-RU-0005-1).

Поступила 27/08-2021

Рецензия получена 09/09-2021

Принята к публикации 14/09-2021



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В. Значение сигнального пути “оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат” в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3035. doi:10.15829/1728-8800-2021-3035

Nitric oxide — soluble guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in the pathogenesis of heart failure and search for novel therapeutic targets

Kobalava Zh. D.¹, Lazarev P. V.²

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²AO Bayer. Moscow, Russia

Heart failure is a severe disease with an unfavorable prognosis, which requires intensification of therapy and the search for novel approaches to treatment. In this review, the physiological significance of soluble guanylate cyclase-related signaling pathway, reasons for decrease in its activity in heart failure and possible consequences are discussed. Pharmacological methods of stimulating the production of cyclic guanosine monophosphate using drugs with different mechanisms of action are considered. Data from clinical studies regarding their effectiveness and safety are presented. A promising approach is stimulation of soluble guanylate cyclase, which showed beneficial effects in preclinical studies, as well as in the recently completed phase III VICTORIA study.

Keywords: heart failure, guanylate cyclase, signaling pathway.

Relationships and Activities. This publication was supported by AO Bayer (PP-M_VER-RU-0005-1).

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Lazarev P. V.* ORCID: 0000-0003-4769-5834.

*Corresponding author:
pavel.lazarev@bayer.com

Received: 27/08-2021

Revision Received: 09/09-2021

Accepted: 14/09-2021

For citation: Kobalava Zh. D., Lazarev P. V. Nitric oxide — soluble guanylate cyclase — cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in the pathogenesis of heart failure and search for novel therapeutic targets. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3035. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3035

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, мГЦ — мембранно-связанная гуанилатциклаза, ПК — протеинкиназа, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФДЭ — фосфодиэстераза, ФДЭЗ — ФДЭ типа 3, ФДЭ5 — ФДЭ типа 5, ФДЭ9 — ФДЭ типа 9, ФК — функциональный класс, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ANP, BNP — натрийуретические пептиды А- и В-типов, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pavel.lazarev@bayer.com

Тел.: +7 (926) 916-49-97

[Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Лазарев П.В.* — к.м.н., медицинский советник, ORCID: 0000-0003-4769-5834].

Введение

Несмотря на значительные успехи в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рост распространенности сердечной недостаточности (СН) является одной из ведущих медицинских проблем в мире и России [1-3]. Глобальное число пациентов, страдающих указанным заболеванием, составляет >60 млн человек [2]. Было подсчитано, что доля пациентов с СН достигает 4,2% от общей популяции, а по данным отечественных эпидемиологических исследований, является еще более высокой: в России СН могут страдать до 10,2% взрослого населения [3-5]. Следует отметить, что при этом лишь немногие патофизиологические механизмы развития СН являются терапевтическими мишенями, способы медикаментозного воздействия на которые успешно применяются в клинической практике: лекарственные средства, традиционно используемые для лечения СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) с целью улучшения прогноза, направлены, главным образом, на подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы, а также на восстановление нейрогуморального баланса (рисунок 1) [6, 7].

В настоящее время СН, по-прежнему, является заболеванием, ассоциированным с крайне неблагоприятным прогнозом: в недавно завершившемся исследовании DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), позволившем пополнить терапевтический арсенал при СНнФВ препаратами класса ин-

гибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, частота событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ и ухудшение течения СН) в группе дапаглифлозина была более низкой по сравнению с плацебо, но составляла 16,3% при медиане периода наблюдения, равной 18,2 мес., что в пересчете на год составляет >10% [8]. Получается, что даже с учетом существования нескольких классов препаратов с доказанным влиянием на клинические события, пациенты с СН имеют высокий риск неблагоприятных исходов, в особенности при наличии в анамнезе недавно перенесенного эпизода декомпенсации: согласно зарубежным данным, >60% пациентов повторно госпитализируются в течение 1 года после выписки из стационара [9], а доля повторных госпитализаций по поводу СН за 2 года наблюдения в реальной российской практике достигает 78% [10]. Согласно результатам Российского госпитального регистра, общая смертность после стационарного лечения в связи с декомпенсацией СН составляет от 20 до 48% в течение 3 лет в зависимости от условий амбулаторного наблюдения [11].

Вышеприведенные тезисы отчетливо свидетельствуют о необходимости разработки дополнительных терапевтических стратегий для дальнейшего снижения риска после перенесенного эпизода декомпенсации СН [12]. В недавно завершившемся международном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA (VerICiguaT GLObal Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) верицигуат*, в настоящее время не зарегистрированный

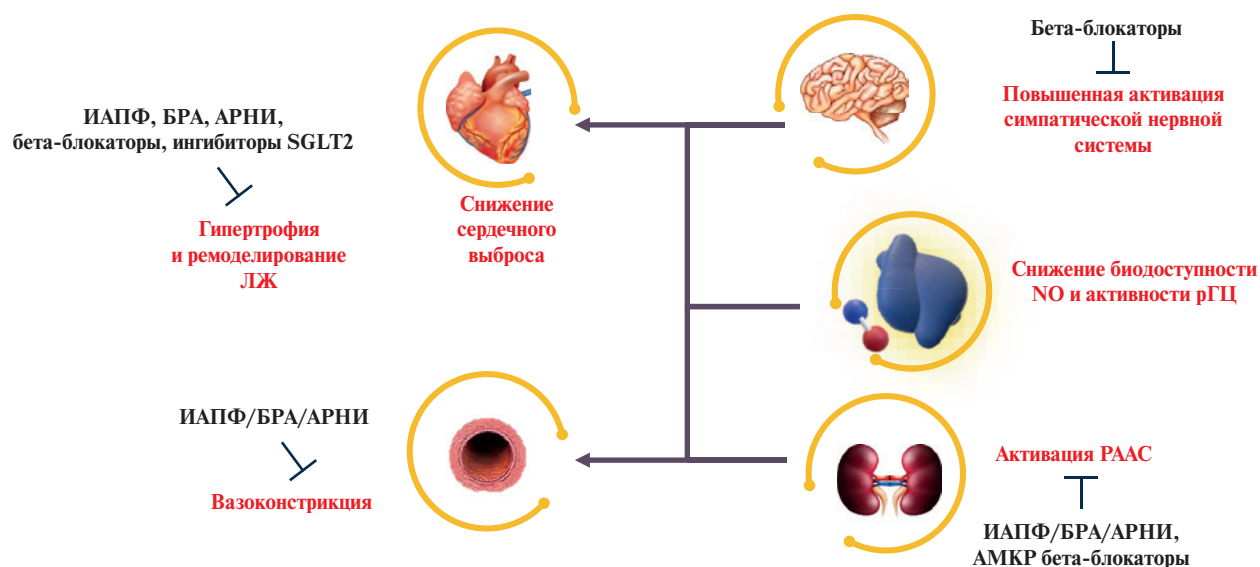


Рис. 1 Патофизиологические механизмы развития СН и точки приложения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз.

Примечание: снижение активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ играет важную роль в развитии и прогрессировании СН, однако лекарственные средства, способные напрямую воздействовать на этот механизм, в настоящее время не зарегистрированы. SGLT2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II.

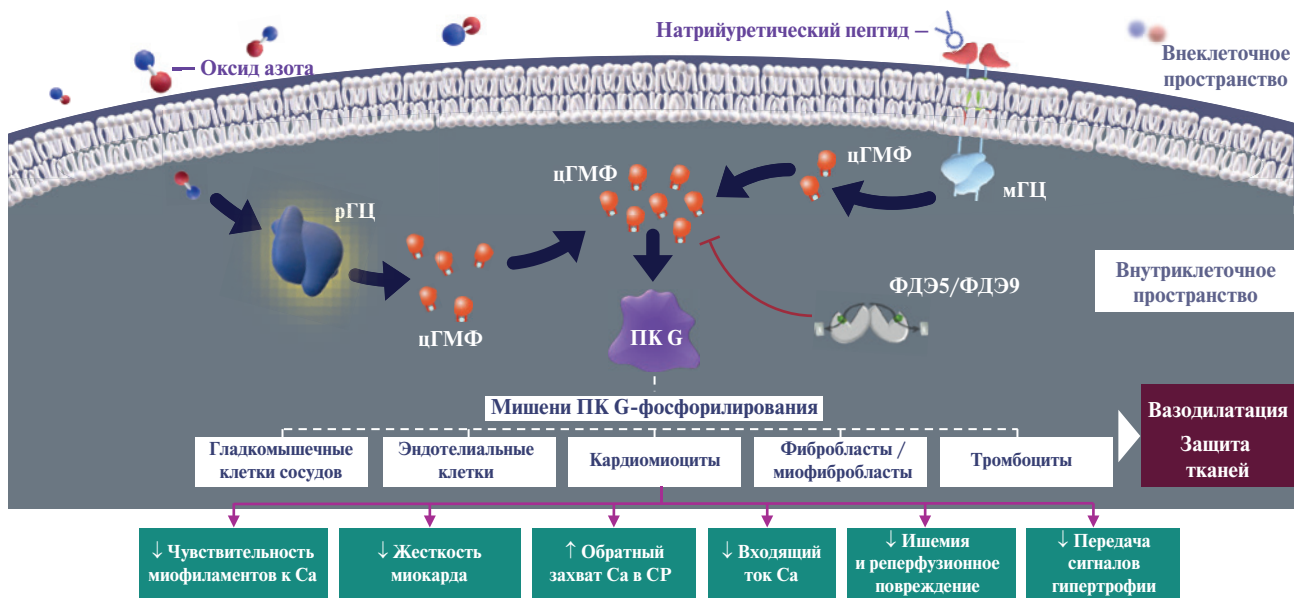


Рис. 2 Структура и функции сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ.
Примечание: Ca — кальций, СР — саркоплазматический ретикулум.

для применения в России, снижал частоту событий первичной конечной точки, включавшей смерть от ССЗ и первую госпитализацию по поводу СН, среди пациентов с анамнезом недавнего (<6 мес.) эпизода декомпенсации СН по сравнению с плацебо (35,5 vs 38,5%, $p=0,02$, медиана наблюдения 10,8 мес.) [13].

Целью настоящего обзора является изложение данных о влиянии сигнального пути “оксид азота (NO)-рГЦ-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)” на функционирование сердечно-сосудистой системы в норме и при СН, а также обсуждение традиционных и инновационных методов фармакологического воздействия на элементы этого сигнального пути в контексте возможного влияния на течение заболевания (рисунок 1).

Физиологическое значение сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ

Сигнальный путь, связанный с оксидом азота (NO), является одним из наиболее важных регуляторов функции сердца и сосудов, его структура представлена на рисунке 2. Влияние NO, синтезирующегося в клетках эндотелия, на работу сердечно-сосудистой системы реализуется путем связывания с рГЦ, которая служит единственным внутриклеточным рецептором NO и ферментом, катализирующим превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ [14–17].

рГЦ представляет собой цитозольный белок, состоящий из α - и β -субъединиц, причем $\alpha1/\beta1$ и $\alpha2/\beta1$ являются преобладающей и наиболее активной изоформами, соответственно. NO стимулирует рГЦ за счет связывания с Fe^{2+} -гемовой группой β -субъединицы, что вызывает разрыв связи между Fe^{2+} и гистидином (His105), вероятно, при-

водящий к изменениям конформации, которые распространяются на каталитическую субъединицу, тем самым увеличивая продукцию цГМФ [18, 19]. $\alpha1/\beta1$ является наиболее распространенной изоформой рГЦ и обнаруживается во всех тканях млекопитающих, причем наиболее высокое ее содержание отмечается в головном мозге, легких, сердце, почках, селезенке и мышцах. В гладких мышцах сосудов и эндотелиальных клетках экспрессируются преимущественно $\alpha1$ - и $\beta1$ -субъединицы [20].

Физиологическое значение цГМФ заключается в том, что он является вторичным мессенджером, который взаимодействует с тремя типами внутриклеточных белков: цГМФ-зависимыми протеинкиназами (ПК), цГМФ-регулируемыми ионными каналами и фосфодиэстеразами (ФДЭ). Дальнейшие реакции с участием этих молекул опосредуют различные тканевые защитные физиологические эффекты, включая расслабление гладких мышц и подавление их пролиферации, противовоспалительное действие, контроль миграции лейкоцитов и функции тромбоцитов [14, 15, 21–23]. К примеру, цГМФ-зависимая ПК G осуществляет фосфорилирование потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и расслаблению гладкомышечных клеток [15, 23]. Реализация защитных тканевых механизмов путем фосфорилирования белков при участии ПК G происходит в клетках различных типов, включая эндотелий, кардиомиоциты, тромбоциты, фибробласты и прочие [7, 19, 23–25]. Эти процессы могут играть важную роль в предотвращении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, ослаблении сигналов гипертрофии. Таким образом, данные доклиниче-



Рис. 3 Последствия угнетения сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ при СН.

ских исследований свидетельствуют о кардиопротективном значении сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ и его важной роли в обеспечении нормального функционирования сердца и сосудов [26, 27].

Дефицит NO при СН и его причины

СННФВ является клиническим синдромом, характеризующимся структурными и/или функциональными нарушениями, приводящими к нарушению сердечного выброса и последующему возникновению характерных симптомов и признаков [28]. Развитие СННФВ характеризуется патологическим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ): стойкое увеличение внутрижелудочкового давления приводит к развитию эксцентрической гипертрофии стенок и расширению его полости со снижением сократительной функции [29-31].

Эндотелиальная дисфункция является начальным звеном атеросклеротического процесса, способного, в итоге, привести к развитию СН, а ее выраженность коррелирует с вероятностью наступления неблагоприятных исходов у таких пациентов [32]. Следствием эндотелиальной дисфункции является уменьшение биодоступности NO, синтезирующегося в эндотелии коронарных и других сосудов, которое происходит на ранних этапах прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений и, в частности, СН [14, 33-36]. У пациентов с СН эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением концентрации NO, вносит значительный вклад в нарушение коронарного и системного кровоснабжения [21]. Отмечалось, что высокое содержание NO в моче ассоциировано с меньшей вероятностью наличия СН [37].

В прогрессировании многих ССЗ, включая СН, важную роль играет окислительный стресс. При увеличении концентрации свободных радикалов азо-

та и кислорода, сопровождающем окислительный стресс, биодоступность NO снижается вследствие уменьшения синтеза и/или ускорения процесса инаktivации NO, что приводит к снижению активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ и развитию воспаления и фиброза в органах сердечно-сосудистой системы, в конечном итоге ускоряя прогрессирование СН [32, 38-41].

Необходимо отметить, что даже в условиях нормальной концентрации NO снижение стимуляции рГЦ подавляло активность сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ в животных моделях [40, 42, 43].

Последствия снижения активности рГЦ при СН

Роль рГЦ в патогенезе СН схематично изображена на рисунке 3.

Миокард

Дисфункция миокарда при СН может быть результатом снижения образования NO на фоне эндотелиальной дисфункции [35]. Окислительный стресс посредством снижения активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ приводит к уменьшению количества кардиомиоцитов за счет активации процессов аутофагии, апоптоза или некроза с дальнейшим появлением в миокарде лейкоцитов и отложением фибробластов, инициирующих процессы ремоделирования [31]. Потеря кардиомиоцитов способствует отложению коллагена и замедлению его деградации в миокарде. Замещение умерших клеток коллагеном приводит к появлению участков фиброза, накопление которых сопровождается изменениями свойств межклеточного вещества, вносящего вклад в дилатацию и эксцентрическое ремоделирование ЛЖ [44]. Снижение активности цГМФ-зависимых ПК ведет к снижению степени фосфорилирования белка титина в кардиомиоци-

Таблица 1

Некоторые группы препаратов, способные воздействовать на компоненты сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ

Группа препаратов	Преимущества	Ограничения
Нитраты	- Улучшают функцию ЛЖ и переносимость физических нагрузок при назначении в комбинации с гидралазином - Применение изосорбида динитрата в комбинации с гидралазином снижало смертность среди пациентов с СНнФВ африканского происхождения	- Прием сопровождается развитием толерантности - Частые побочные эффекты (плохая переносимость) при СН - Необходимость биотрансформации в активных доноров NO - Приводят к усилению эндотелиальной дисфункции - Слабая доказательная база для пациентов европеоидной расы, а также без комбинации с гидралазином
Ингибиторы ФДЭ5	Замедляют ремоделирование миокарда	- Эффективность зависит от активности NO-рГЦ и продукции цГМФ, часто уменьшающейся при СН - Низкая экспрессия ФДЭ5 в миокарде - Не изучались в крупных РКИ при СНнФВ
Ингибитор неприлизина (сакубитрил)/валсартан	Снижает смертность и частоту повторных госпитализаций у пациентов с хронической СНнФВ	- Увеличивает образование цГМФ косвенно, путем повышения концентрации неприлизина, стимулирующего мГЦ - Не является прямым стимулятором рГЦ, в связи с чем не влияет на образование цГМФ вдали от клеточной мембраны

Примечание: ЛЖ — левый желудочек рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, ФДЭ — фосфодиэстераза, цГМФ — циклический гуанозин-монофосфат, NO — оксид азота.

тах, что увеличивает пассивное натяжение клеток и жесткость миокарда у пациентов с СН [45-47]. Уменьшение уровня цГМФ также ускоряет превращение сердечных фибробластов в миофибробласты, которые играют важную роль в развитии фиброза и дальнейшем повышении жесткости ЛЖ [47, 48].

Сосуды

Известно, что эндотелий участвует в поддержании тонуса и структуры сосудов, регулируя равновесие между вазодилатацией и вазоконстрикцией, а также процессы клеточного роста, воспаления и тромбообразования. При состояниях, сопровождающихся повышением уровня окислительного стресса, дефицитом NO и снижением активности рГЦ, отмечается нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных и почечных сосудов, а также увеличение сосудистой жесткости [32]. В частности, у пациентов с СН эндотелиальная дисфункция вносит значительный вклад в нарушение системного и коронарного кровотока, что сопровождается уменьшением переносимости физической нагрузки [21]. Нарушение кровоснабжения почек может, в свою очередь, приводить к характерной для СН задержке натрия и жидкости [23].

Уменьшение активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках грудной аорты является одним из механизмов развития воспаления в стенке сосудов в мышечных моделях [49]. Подавление сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ в кардиомиоцитах ЛЖ мыши также приводило к развитию воспаления и повышению сосудистого сопротивления, снижая способность миокарда к расслаблению [50, 51].

Генетические данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции сигнального пути NO-

рГЦ-цГМФ может приводить к развитию ССЗ, в т.ч. СН. Ряд генов, ассоциированных с ССЗ, по данным полногеномного поиска ассоциаций, участвуют в синтезе компонентов сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ (rs3918226, rs1800779). В частности, полиморфизмы генов eNOS (эндотелиальной синтазы NO) и субъединиц рГЦ связаны с уменьшением образования цГМФ и увеличением риска ССЗ. Этот риск может быть реализован через снижение барьерной функции эндотелия, миграции эндотелиальных клеток и ангиогенеза, уменьшение сократимости гладкомышечных клеток сосудов и нарушение вазодилатации или повышение агрегации тромбоцитов [52, 53]. Важно, что снижение активности рГЦ, обусловленное вариантами в кодирующей последовательности гена в мышечных моделях, компенсировалось при введении животным стимулятора рГЦ [54].

Возможности воздействия на сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ с использованием имеющихся препаратов

Ряд существующих лекарственных препаратов способны воздействовать на путь NO-рГЦ-цГМФ (нитраты, ингибиторы ФДЭ 5 типа, ингибиторы неприлизина, риоцигуат), однако возможность их применения при СН мало изучена и/или имеет ряд ограничений (таблица 1).

Нитраты

Количество NO в организме можно увеличить путем назначения нитратов, являющихся донорами NO [55]. Нитраты, как препараты с вазодилатирующими свойствами, широко используются для лечения острой СН с целью устранения симптомов. Кроме того, назначение изосорбида динитрата в комбинации с гидралазином* может быть рассмотрено (класс рекомендаций IIb) у пациен-

тов с симптоматикой СНнФВ при непереносимости или наличии противопоказаний к блокаторам РААС [28, 56].

Было показано, что нитраты приводят к уменьшению пред- и постнагрузки на миокард, тем самым, снижая давление наполнения в ЛЖ и правом желудочке, а также давление заклинивания в легочной артерии [57-59]. Введение доноров NO уменьшает выраженность ремоделирования миокарда за счет более полного расслабления ЛЖ с улучшением диастолической и систолической функции [55]. Доноры NO в силу своих вазодилатационных свойств улучшают перфузию миокарда и снижают легочное сосудистое сопротивление [60].

Вместе с тем, доказательная база применения нитратов при хронической СНнФВ несостоятельна для пациентов европеоидной расы. В одном из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ) при СНнФВ, выполненном на пациентах мужского пола ($n=642$), получавших терапию дигоксином и диуретиками, на фоне назначения изосорбида динитрата в комбинации с гидралазином* отмечалась тенденция к снижению смертности на 34% в течение 2-летнего периода наблюдения, сопровождавшаяся увеличением фракции выброса (ФВ) [61]. В последующем исследовании при сравнении эффектов указанной комбинации и эналаприла в аналогичной популяции пациентов, применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента было сопряжено с более низкой общей смертностью (18 vs 25% за 2 года наблюдения, $p=0,016$) [62]. Затем было установлено, что применение изосорбида динитрата в комбинации с гидралазином* сопровождалось достоверным снижением смертности только среди пациентов ($n=1050$) с СНнФВ африканского происхождения (негроидной расы) [63]. Важно, что изучение эффектов нитратов у пациентов европеоидной расы на фоне современной терапии, а также без одновременного приема гидралазина* не проводилось [64]. Исключением является двойное слепое исследование NEAT-HFrEF (Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) ($n=110$) с перекрестным дизайном, в котором применение изосорбида мононитрата в дозе 120 мг/сут. после титрования в течение 6 нед. при СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) было ассоциировано с более низким уровнем и продолжительностью физической активности, измеренной при помощи акселерометра, по сравнению с плацебо [65]. К тому же, по данным современного систематического обзора, терапия нитратами у пациентов с СН не характеризуется улучшением качества жизни и переносимости физической нагрузки [66].

Кроме того, ряд свойств нитратов ограничивают их широкое применение. Обычно указанные ле-

карственные средства требуют биотрансформации для их превращения в активные доноры NO [67]. Частыми побочными эффектами данной группы препаратов, значительно уменьшающими их переносимость при хронической СН, являются головная боль (41-73%), артериальная гипотония (до 20%), головокружение (до 29%) [68]. Длительное применение доноров NO ограничено развитием толерантности в силу многих причин [67]. Показано, что поступление экзогенного NO может способствовать усилению дисфункции эндотелия, выраженности окислительного стресса и продукции эндотелина-1. Веноселективность нитратов также снижает переносимость данных лекарственных средств [69-70].

Ингибиторы ФДЭ

Замедление деградации цГМФ является одним из теоретических способов увеличения его концентрации, однако ингибирование расщепляющих его ферментов ФДЭ 3 и 5 типа (ФДЭ3, ФДЭ5) не решает проблемы снижения активности начальных этапов сигнального пути при исходном уменьшении количества образующегося вторичного мессенджера [24, 56, 70]. Ингибиторы ФДЭ5 (например, силденафил) блокируют распад цГМФ. В результате увеличение концентрации цГМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации, но эти эффекты зависят от наличия NO и сохраненной активности рГЦ.

Активация экспрессии ФДЭ5 сопровождается развитием гипертрофии сердца и СН, а ингибиторы данного фермента способны снижать постнагрузку за счет релаксации стенок сосудов и миокарда [71]. Применение силденафила (ингибитора ФДЭ5) является общепризнанным методом лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [72], однако у пациентов с ЛАГ после хирургической коррекции клапанных пороков сердца эффективность этого препарата не была доказана, а его использование может приносить вред [73]. В рандомизированное исследование RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure) были включены пациенты с СНсФВ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца NYHA (New-York Heart Association), получавшие силденафил, в сравнении с плацебо. При этом не отмечалось статистически значимых различий по первичной конечной точке, заключавшейся в изменении пикового потребления кислорода через 24 нед. Также не было отмечено положительных результатов в отношении дистанции 6-мин. ходьбы или оценки клинического статуса (на основании времени до смерти, времени до госпитализации по сердечно-сосудистой или кардиоренальной причине и изменения качества жизни для участников, не госпитализированных по

сердечно-сосудистой или кардиоренальной причине) [74].

В метаанализе 13 небольших РКИ ($n=898$) была продемонстрирована эффективность ингибиторов ФДЭ5 в отношении улучшения переносимости физической нагрузки, увеличения ФВ ЛЖ и снижения легочного сосудистого сопротивления при СНнФВ [75]. Малое количество участников не позволяет сделать обоснованные выводы относительно клинических событий, число которых снижалось на фоне назначения ингибиторов ФДЭ5 — 5 (2,2%) vs 17 (7,2%) ($p=0,02$). При СНсФВ эффекты ингибиторов ФДЭ5 были более гетерогенными [75]. Следует отметить, что крупных исследований по изучению данных препаратов у пациентов с СН не проводилось.

Ингибирование ФДЭ3 приводит к увеличению сократимости миокарда и расширению венозных и артериальных сосудов [76]. У пациентов с тяжелой СН милринон*, обладающий указанными свойствами, не увеличивал выживаемость по сравнению с дигоксином [77] и не улучшал функцию сердца по сравнению с плацебо, а его применение приводило к увеличению риска артериальной гипотонии, нарушений ритма и смерти [78]. В исследовании OPTIME-CHF (The Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) милринон* также не продемонстрировал клинических преимуществ по сравнению с плацебо у больных с явлениями декомпенсации хронической СН [79].

Натрийуретические пептиды и неприлизин

Еще одним ферментом, участвующим в образовании цГМФ, является мембранно-связанная гуанилатциклаза (мГЦ). Данный путь активируется при воздействии натрийуретических пептидов А- и В-типов (ANP, BNP). Синтетические аналоги ANP анаритид* и карперитид* оказывают угнетающее действие на РААС и симпатическую нервную систему, а также способны улучшать гемодинамические показатели, индуцируя натрийурез и диурез при острой СН [80, 81]. Необходимость длительной инфузии в связи с коротким периодом полувыведения и данные об увеличении внутрибольничной смертности послужили препятствием к применению карперитида* в практике [82]. Уларитид*, являющийся синтетическим аналогом уродилатина, который, в свою очередь, образуется в почках из ANP, в крупном исследовании быстрее снижал уровень NT-proBNP (N-концевого фрагмента предшественника BNP), но не приводил к значительному улучшению клинических исходов по сравнению с плацебо при острой СН [83]. Несиритид*, представляющий собой рекомбинантный препарат BNP, приводил к увеличению концентрации BNP в крови в 3 раза (что свидетельствует об эффективном поступлении препарата в организм), сниже-

нию величины давления заклинивания в легочной артерии и уменьшению проявлений одышки [84, 85]. Тем не менее, его применение сопровождалось увеличением числа случаев симптоматической артериальной гипотонии, ухудшения функции почек, при этом снижения смертности или частоты госпитализаций не наблюдалось [86, 87].

Ингибитор неприлизина, расщепляющего BNP, сакубитрил, в комбинации с валсартаном (сакубитрил/валсартан) приводил к снижению частоты событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ или первая госпитализация по причине СН) у пациентов ($n=8399$) с хронической СНнФВ по сравнению с эналаприлом (21,8 vs 26,5%, $p<0,001$, медиана периода наблюдения 27 мес.) [88]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что молекулы цГМФ, образующиеся при стимуляции рГЦ и мГЦ, разобщены в пространстве внутри клеток, вследствие чего имеют отличающиеся функции, несмотря на структурную идентичность [24, 89]. Более того, при СН имеются риски развития резистентности миокарда и сосудов к BNP за счет снижения активности самих молекул или их рецепторов на клеточном уровне, а также инактивации при воздействии клеточных протеиназ [90]. Поэтому непрякая стимуляция мембранно-связанной формы фермента с использованием сакубитрила не может полностью компенсировать снижение активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ при СН.

Активаторы и стимуляторы рГЦ

Первыми синтезированными молекулами, способными воздействовать на рГЦ, были ее активаторы. Такие препараты, в настоящий момент не зарегистрированные для медицинского применения ни в одной стране, могут непосредственно увеличивать активность окисленной формы фермента рГЦ, не содержащей в составе гема, что приводит к увеличению продукции цГМФ даже в условиях сниженной биодоступности NO [18, 24, 91]. Получается, что эти препараты потенциально эффективны в состоянии усиленного окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, но обладают значительным гипотензивным эффектом. Для изучения эффектов цинацигуата* (активатора рГЦ) при добавлении к стандартной терапии у пациентов с острой декомпенсацией СН была проведена программа исследований COMPOSE (BAY58-2667 Dose Finding Trial Investigating Fixed Doses in Patients with Acute Decompensated Chronic Congestive Heart Failure), в которой оценивалось влияние инфузии различных доз препарата на гемодинамические показатели (COMPOSE 1, COMPOSE 2) и выраженность одышки (COMPOSE EARLY, A Phase IIb Study to Investigate the Efficacy and Tolerability of Cinaciguat Given Intravenously to Subjects with Acute Decompensated Chronic Congestive Heart Failure), однако все перечисленные исследования были прекращены досрочно в связи с высокой частотой артери-

альной гипотонии, сложностями в наборе пациентов и отсутствием явной пользы в отношении симптомов, признаков органной недостаточности или частоты госпитализаций [92].

Принципиально новым подходом является стимуляция рГЦ, которая подразумевает двойной механизм действия: повышение чувствительности рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO–рГЦ, а также прямая стимуляция гем-содержащей неокисленной нативной формы рГЦ через другой участок связывания, вне зависимости от NO. Риоцигуат является стимулятором рГЦ, зарегистрированным для лечения неоперабельной или персистирующей (рецидивирующей) после оперативного лечения хронической тромбоэмболической ЛАГ, а также идиопатической, наследственной и ассоциированной с болезнями соединительной ткани ЛАГ II–III ФК. Использование риоцигуата у таких пациентов способствует улучшению переносимости физической нагрузки, ФК Всемирной организации здравоохранения и замедлению клинического ухудшения [93]. У пациентов ($n=201$) с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и ЛАГ в покое терапия риоцигуатом в дозе 2 мг 3 раза/сут. не приводила к дополнительному статистически значимому снижению среднего давления в легочной артерии (-6 ± 1 мм рт.ст. через 16 нед.) по сравнению с плацебо, но сопровождалась увеличением сердечного индекса, ударного объема, снижением системного и легочного сосудистого сопротивления и улучшением качества жизни [94]. В похожем исследовании среди пациентов с ФВ ЛЖ $>50\%$ и ЛАГ, применение риоцигуата в той же дозе сопровождалось положительными изменениями системных и легочных гемодинамических показателей [95].

Однако период полувыведения риоцигуата составляет ~ 7 ч у здоровых лиц и ~ 12 ч у пациентов с ЛАГ, т.е. требует назначения 3 раза/сут. и сопровождается значительными колебаниями сывороточной концентрации и экспозиции в тканях, что обуславливает необходимость разработки других стимуляторов рГЦ с более благоприятным фармакокинетическим профилем, подходящим для лечения СН [18, 91, 93, 96–98].

Необходимо отметить, что ни один из препаратов, зарегистрированных для лечения СН в настоящее время, напрямую не восстанавливает сниженную при этом заболевании активность рГЦ; их действие, скорее, направлено на блокаду патофизиологических нейрогуморальных механизмов и снижение постнагрузки.

Доклинические данные о стимуляции рГЦ

Как отмечалось выше, восстановление активности сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ при использовании стимуляторов рГЦ возможно путем прямого стимулирования рГЦ вне зависимости от NO и одновременного увеличения чувствительно-

сти к NO (сенситизации), что обеспечивает повышение синтеза цГМФ даже в условиях окислительного стресса и снижения содержания/биодоступности NO [18, 99, 100]. Потенциально это может приводить к обратному развитию и/или предотвращению многих вышеперечисленных патологических процессов, наблюдающихся при СНнФВ, например, к снижению пролиферации фибробластов в миокарде [38].

В дополнение к прямым сосудорасширяющим свойствам предложено несколько механизмов, которые подтверждают обоснование возможного применения стимуляторов рГЦ в лечении СН [19, 100–104]. Доклинические исследования показывают, что стимуляторы рГЦ могут играть определенную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования ЛЖ, уменьшении воспаления, уменьшении постнагрузки на ЛЖ за счет системной и легочной вазодилатации и улучшении метаболической функции [99, 100, 105]. Стимуляция рГЦ также может улучшать функцию сердца и почек, исходя из данных исследований, выполненных на животных моделях [106, 107], в т.ч. по данным гистологического анализа и изучения профилей экспрессии генов, отвечающих за синтез биомаркеров повреждения указанных органов у крыс [108].

В экспериментах стимуляция рГЦ *in vitro* оказывала антигипертрофическое и антипролиферативное действие на кардиомиоциты [105]. Также было продемонстрировано снижение тонуса сосудов и улучшение коронарной перфузии у здоровых животных [18].

Воздействие стимулятора рГЦ уменьшало выраженность фиброза ЛЖ, увеличивая выживаемость в крысиных моделях артериальной гипертензии [106, 107, 109, 110]. Обычно при констрикции аорты увеличивается количество миофибробластов и отложение коллагена в периваскулярном пространстве и интерстиции ЛЖ, но введение стимулятора рГЦ уменьшало их на 88, 30 и 46%, соответственно ($p < 0,05$). При этом регистрировалось уменьшение содержания BNP в плазме и выраженности гипертрофии ЛЖ, не зависевшее от величины АД [107].

Стимуляторы рГЦ характеризуются отсутствием инотропного действия, а также не влияют на частоту сердечных сокращений и диастолическое давление в ЛЖ [18, 111]. Благоприятное действие данных препаратов может быть частично обусловлено почечными эффектами в виде диуреза и натрийуреза [23].

Отдельно следует отметить, что стимуляторы рГЦ теоретически могут оказывать синергетическое действие при одновременном назначении с сакубитрилом/валсартаном, поскольку последние воздействуют на мГЦ и не влияют на передачу сигналов NO [90]. Ферменты рГЦ и мГЦ также отличаются друг от друга в плане интенсивности активации ПК G в условиях адренергической стимуляции и в ее отсутствие [112].

Таким образом, стимуляция рГЦ является наиболее перспективным способом прямого и селективного воздействия на сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ. Такой подход является патогенетически обоснованным методом воздействия при СНнФВ и может приводить к снижению ремоделирования миокарда, его гипертрофии, уменьшению выраженности процессов воспаления и фиброза, а также восстанавливать нарушенные метаболические процессы.

Заключение

Снижение активности сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ является одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования СНнФВ. В каче-

стве перспективной терапевтической мишени при СНнФВ рассматривается рГЦ, непосредственная стимуляция которой способствует активации целого ряда благоприятных физиологических механизмов, и может оказывать органопротективное действие в условиях дефицита NO, которым характеризуется данное заболевание.

Знаком (*) отмечены препараты, не зарегистрированные для применения в Российской Федерации.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-M_VER-RU-0005-1).

Литература/References

- 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(18)32279-7.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ejhf.1858.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: Что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242-52. doi:10.1002/ejhf.483.
- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4204. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевальде С. В. и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4204. doi:10.15829/1560-4071-2020-4204.
- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504. doi:10.1001/jama.2020.10262.
- Felker GM, Mann DL. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. ISBN-13: 978-0323609876, ISBN-10: 0323609872.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
- Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5:414-21. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова НГ, Поляков Д. С., Фомин И. В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
- Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry-RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry-RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
- Lewis KS, Butler J, Bauersachs J, Sandner P. The Three-Decade Long Journey in Heart Failure Drug Development. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:1-14. doi:10.1007/164_2016_101.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi:10.1056/NEJMoa1915928.
- Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev*. 2003;83(1):59-115. doi:10.1152/physrev.00017.2002.
- Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506. doi:10.1007/978-3-540-68964-5_21.
- Balligand JL, Cannon PJ. Nitric oxide synthases and cardiac muscle. Autocrine and paracrine influences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1846-58. doi:10.1161/01.atv.17.10.1846.
- Fulton DJR, Li X, Bordan Z, et al. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in the Development of Pulmonary Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(3):54. doi:10.3390/antiox6030054.
- Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure. *J Med Chem*. 2017;60(12):5146-61. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00449.
- Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *J Biol Chem*. 2018;399(7):679-90. doi:10.1515/hsz-2018-0155.
- Sharina IG, Jelen F, Bogatenkova EP, et al. Alpha1 soluble guanylyl cyclase (sGC) splice forms as potential regulators of human sGC activity. *J Biol Chem*. 2008;283(22):15104-13. doi:10.1074/jbc.M710269200.

21. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep.* 2008;60:119-26.
22. Zhang M, Kass DA. Phosphodiesterases and cardiac cGMP: evolving roles and controversies. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(6):360-5. doi:10.1016/j.tips.2011.02.019.
23. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2009;122(3):216-38. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.02.009.
24. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:225. doi:10.1007/164_2016_100.
25. Kim JY, Yang HM, Lee JE, et al. Activation of Protein Kinase G (PKG) Reduces Neointimal Hyperplasia, Inhibits Platelet Aggregation, and Facilitates Re-endothelialization. *Sci Rep.* 2016;6:36979. doi:10.1038/srep36979.
26. Park M, Sandner P, Krieg T. cGMP at the centre of attention: emerging strategies for activating the cardioprotective PKG pathway. *Basic Res Cardiol.* 2018;113(4):24. doi:10.1007/s00395-018-0679-9.
27. Inserte J, Garcia-Dorado D. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection: translatability and mechanism. *Br J Pharmacol.* 2015;172(8):1996-2009. doi:10.1111/bph.12959.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
30. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(7):387-407. doi:10.1038/s41569-018-0007-y.
31. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
32. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009;73:411-8. doi:10.1253/circj.cj-08-1102.
33. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, et al. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int.* 2014;2014:801896. doi:10.1155/2014/801896.
34. Wong MS, Vanhoutte PM. COX-mediated endothelium-dependent contractions: from the past to recent discoveries. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(9):1095-102. doi:10.1038/aps.2010.127.
35. Cannan CR, McGoon MD, Holmes DR Jr, Lerman A. Altered coronary endothelial function in a patient with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol.* 1996;53:147-51. doi:10.1016/0167-5273(95)02513-8.
36. Mathier MA, Rose GA, Fifer MA, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:216-24. doi:10.1016/s0735-1097(98)00209-5.
37. Wu Z, Tian T, Ma W, et al. Higher urinary nitrate was associated with lower prevalence of congestive heart failure: results from NHANES. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):498. doi:10.1186/s12872-020-01790-w.
38. Gheorghiadu M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18:123-34. doi:10.1007/s10741-012-9323-1.
39. Taylor AL. Nitric oxide modulation as a therapeutic strategy in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8(2):255-72. doi:10.1016/j.hfc.2011.11.002.
40. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(1):65-74. doi:10.2174/157015909787602823.
41. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:755-68. doi:10.1038/nrd2038.
42. Greene SJ, Gheorghiadu M, Borlaug BA, et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000536. doi:10.1161/JAHA.113.000536.
43. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011;123(20):2263-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
44. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, et al. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004;9:33-42. doi:10.1023/B:HREV.0000011392.030377e.
45. Krüger M, Kötter S, Grütznier A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res.* 2009;104:87-94. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184408.
46. Vettel C, Lämmle S, Ewens S, et al. PDE2-mediated cAMP hydrolysis accelerates cardiac fibroblast to myofibroblast conversion and is antagonized by exogenous activation of cGMP signaling pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:H1246-52. doi:10.1152/ajpheart.00852.2013.
47. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res.* 2009;104:780-6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.193326.
48. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(1):15. doi:10.1186/1755-1536-5-15.
49. Rizzo NO, Maloney E, Pham M, et al. Reduced NO-cGMP signaling contributes to vascular inflammation and insulin resistance induced by high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:758-65. doi:10.1161/ATVBAHA.109.199893.
50. Buys ES, Sips P, Vermeersch P, et al. Gender-specific hypertension and responsiveness to nitric oxide in sGC α 1 knockout mice. *Cardiovasc Res.* 2008;79:179-86. doi:10.1093/cvr/cvn068.
51. Cawley SM, Kolodziej S, Ichinose F, et al. sGC α 1 mediates the negative inotropic effects of NO in cardiac myocytes independent of changes in calcium handling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H157-63. doi:10.1152/ajpheart.01273.2010.
52. Leineweber K, Moosmang S, Paulson D. Genetics of NO Deficiency. *Am J Cardiol.* 2017;120:S80. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.013.
53. Emdin CA, Khera AV, Klarin D, et al. Phenotypic Consequences of a Genetic Predisposition to Enhanced Nitric Oxide Signaling. *Circulation.* 2018;137:222. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028021.
54. Wobst J, Schunkert H, Kessler T. Genetic alterations in the NO-cGMP pathway and cardiovascular risk. *Nitric Oxide.* 2018;76:105. doi:10.1016/j.niox.2018.03.019.
55. Singh P, Vijayakumar S, Kalogeropoulos A, Butler J. Multiple Avenues of Modulating the Nitric Oxide Pathway in Heart Failure Clinical Trials. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(2):44-52. doi:10.1007/s11897-018-0383-y.
56. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое об-

- щество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
57. Elkayam U, Roth A, Mehra A, et al. Randomized study to evaluate the relation between oral isosorbide dinitrate dosing interval and the development of early tolerance to its effect on left ventricular filling pressure in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1991;84(5):2040-8. doi:10.1161/01.cir.84.5.2040.
58. Mehra A, Ostrzega E, Shotan A, et al. Persistent hemodynamic improvement with short-term nitrate therapy in patients with chronic congestive heart failure already treated with captopril. *Am J Cardiol*. 1992;70:1310-4. doi:10.1016/0002-9149(92)90767-s.
59. Münzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation*. 2011;123:2132-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981407.
60. Schwarz M, Katz SD, Demopoulos L, et al. Enhancement of endothelium-dependent vasodilation by low-dose nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89:1609-14. doi:10.1161/01.cir.89.4.1609.
61. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547-52.
62. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10. doi:10.1056/NEJM199108013250502.
63. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi:10.1056/NEJM198606123142404.
64. Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, et al. Nitrate therapy for heart failure: benefits and strategies to overcome tolerance. *JACC Heart Fail*. 2013;1(3):183-91. doi:10.1016/j.jchf.2013.03.003.
65. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2314-24. doi:10.1056/NEJMoa1510774.
66. Long W, Liao H, Liu Q, et al. Effect of nitrate treatment on functional capacity and exercise time in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(8):300060520939742. doi:10.1177/0300060520939742.
67. Münzel T, Steven S, Daiber A. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul Pharmacol*. 2014;63(3):105-13. doi:10.1016/j.vph.2014.09.002.
68. Thadani U, Ripley TL. Side effects of using nitrates to treat heart failure and the acute coronary syndromes, unstable angina and acute myocardial infarction. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):385-96. doi:10.1517/14740338.6.4.385.
69. Michalak M, Armstrong PW. Exploring New Cardiovascular Pathways: Are Soluble Guanylate Cyclase Stimulators the Right Direction? *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004813. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004813.
70. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1194-200. doi:10.1016/s0735-1097(98)00392-1.
71. Guazzi M. Clinical use of phosphodiesterase-5 inhibitors in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:272-80. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.802116.
72. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012621. doi:10.1002/14651858.CD012621.pub2.
73. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1255-64. doi:10.1093/eurheartj/ehx700.
74. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
75. Hwang IC, Kim YJ, Park JB, et al. Pulmonary hemodynamics and effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in heart failure: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):150. doi:10.1186/s12872-017-0576-4.
76. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci*. 2016;130:57-77. doi:10.1042/CS20150469.
77. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1989;320:677-83. doi:10.1056/NEJM198903163201101.
78. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325:1468-75. doi:10.1056/NEJM199111213252103.
79. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1541-7. doi:10.1001/jama.287.12.1541.
80. Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC, et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1990;65:211-6. doi:10.1016/0002-9149(90)90087-h.
81. Kasama S, Toyama T, Iwasaki T, et al. Evaluation of cardiac sympathetic nerve activity and aldosterone suppression in patients with acute decompensated heart failure on treatment containing intravenous atrial natriuretic peptide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1683-91. doi:10.1007/s00259-014-2754-2.
82. Matsue Y, Kagiya N, Yoshida K, et al. Carperitide is associated with increased in-hospital mortality in acute heart failure: a propensity score-matched analysis. *J Card Fail*. 2015;21:859-64. doi:10.1016/j.cardfail.2015.05.007.
83. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956-64. doi:10.1056/NEJMoa1601895.
84. Fitzgerald RL, Cremo R, Gardetto N, et al. Effect of nesiritide in combination with standard therapy on serum concentrations of natriuretic peptides in patients admitted for decompensated congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005;150:471-7. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.021.
85. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:246-53. doi:10.1056/NEJM200007273430403.
86. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43. doi:10.1056/NEJMoa1100171.
87. Topol EJ. Nesiritide — not verified. *N Engl J Med*. 2005;353:113-6. doi:10.1056/NEJMp058139.

88. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
89. Bork NI, Nikolaev VO. cGMP Signaling in the Cardiovascular System-The Role of Compartmentation and Its Live Cell Imaging. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):801. doi:10.3390/ijms19030801.
90. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(15):1795-807. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.031.
91. Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart*. 2016;102(4):320-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307787.
92. Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1056-66. doi:10.1093/eurjhf/hfs093.
93. Instructions for the medical use of the drug Adempas® (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас® <https://pharma.bayer.ru/sites/g/files/vrxlpx3916/files/2020-10/Adempas.pdf> [по состоянию на 20.02.2021].
94. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128:502-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.
95. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146:1274-85. doi:10.1378/chest.14-0106.
96. Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetic characterisation of vericiguat: Key results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(S1):293. doi:10.1007/s00228-020-03023-7.
97. Frey R, Becker C, Saleh S, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of riociguat. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(6):647-61. doi:10.1007/s40262-017-0604-7.
98. Ruehs H, Klein D, Frei M, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clin Pharmacokinet*. 2021. doi:10.1007/s40262-021-01024-y. Ahead of print.
99. Armitage ME, Wingler K, Schmidt HH, La M. Translating the oxidative stress hypothesis into the clinic: NOX versus NOS. *J Mol Med*. 2009;87:1071. doi:10.1007/s00109-009-0544-2.
100. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: The VICTORIA trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(2):96-104. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.013.
101. Hoffmann LS, Etzrodt J, Willkomm L, et al. Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue. *Nat Commun*. 2016;6:1-9. doi:10.1038/ncomms8235.
102. Hoffmann LS, Larson J, Pfeifer A. cGMP and brown adipose tissue. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;233:283-99. doi:10.1007/164_2015_3.
103. Reverte-Salisa L, Sanyal A, Pfeifer A. Role of cAMP and cGMP signaling in brown fat. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;251:161-82. doi:10.1007/164_2018_117.
104. Mathar I, Pavkovic M, Scheerer N, et al. The sGC stimulator vericiguat improved outcome in a rodent model of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Circulation*. 2018;138(Suppl 1):A15553.
105. Irvine JC, Ganthavee V, Love JE, et al. The soluble guanylyl cyclase activator bay 58-2667 selectively limits cardiomyocyte hypertrophy. *PLoS One*. 2012;7(11):e44481. doi:10.1371/journal.pone.0044481.
106. Masuyama H, Tsuruda T, Kato J, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation on cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Hypertension*. 2006;48(5):972-8. doi:10.1161/01.HYP.0000241087.12492.47.
107. Masuyama H, Tsuruda T, Sekita Y, et al. Pressure-independent effects of pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase on fibrosis in pressure-overloaded rat heart. *Hypertens Res*. 2009;32:597-603. doi:10.1038/hr.2009.64.
108. Mathar I, Kretschmer A, Hartmann E, et al. Combination of Soluble Guanylate Cyclase Stimulation and Mineralocorticoid Receptor Antagonism as New Treatment Option for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (hfpef): Results From A Preclinical Study With Vericiguat and Finerenone. *Circulation*. 2017;136:A17778.
109. Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, et al. Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces organ damage in experimental low-renin and high-renin models. *J Hypertens*. 2010;28:1666-75. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b558c.
110. Costell MH, Ancellin N, Bernard RE, et al. Comparison of soluble guanylate cyclase stimulators and activators in models of cardiovascular disease associated with oxidative stress. *Front Pharmacol*. 2012;3:128. doi:10.3389/fphar.2012.00128.
111. Reinke Y, Gross S, Eckerle LG, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat and the soluble guanylate cyclase activator cinaciguat exert no direct effects on contractility and relaxation of cardiac myocytes from normal rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;767:1. doi:10.1016/j.ejphar.2015.09.022.
112. Takimoto E, Belardi D, Tocchetti CG, et al. Compartmentalization of cardiac beta-adrenergic inotropy modulation by phosphodiesterase type 5. *Circulation*. 2007;115:2159-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643536.

Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Гусев В. В.^{1,2,3}, Львова О. А.^{2,3}, Шамалов Н. А.⁴

¹ГТАУЗ СО Центральная городская клиническая больница № 23, Екатеринбург; ²ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; ³ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ⁴Институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Статья посвящена актуальной проблеме профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Доказано, что ишемический инсульт на фоне этой патологии является наиболее тяжелым в плане развития стойких двигательных и речевых нарушений, потери независимости. Особую проблему с этой точки зрения представляют, так называемые, пожилые «хрупкие» пациенты, а также пациенты с нарушением глотания и сниженной комплаентностью. Наиболее известные клинические исследования, посвященные проблеме вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта — RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE. По результатам субанализов в этих рандомизированных контролируемых исследованиях прямые пероральные антикоагулянты продемонстрировали благоприятный профиль эффективности у пациентов с ФП и перенесенным инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе, однако степень изученности каждого из них оставалась разной. Продemonстрирован ряд преимуществ препарата ривароксабан в системе первичной и вторичной профи-

лактики инсульта у пациентов с ФП, включая пожилых и пациентов с когнитивными нарушениями и нарушениями глотания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фибрилляция предсердий, вторичная профилактика, прямые пероральные антикоагулянты.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер» (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Поступила 05/09-2021

Рецензия получена 11/09-2021

Принята к публикации 15/09-2021



Для цитирования: Гусев В. В., Львова О. А., Шамалов Н. А. Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):3044. doi:10.15829/1728-8800-2021-3044

Problems of selecting an anticoagulant for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Gusev V. V.^{1,2,3}, Lvova O. A.^{2,3}, Shamalov N. A.⁴

¹Central City Clinical Hospital № 23, Yekaterinburg; ²Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Yekaterinburg;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg; ⁴Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

The article describes the urgent problem of ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation. It is proved that ischemic stroke in combination with AF is the most severe in terms of developing stable motor and speech disorders and disability. The frail older patients, as well as patients with swallowing disorders and reduced medical adherence present a special problem from this point of view. The most famous clinical studies on secondary prevention of cardioembolic stroke are RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE. Based on subanalyses of randomized controlled trials, direct oral anticoagulants demonstrated a favorable efficacy profile in patients with atrial fibrillation and stroke/transient ischemic attack, but the level of knowledge on each of them remained different. A number of advantages of rivaroxaban for primary and secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, including the elderly and patients with cognitive impairments and swallowing disorders, have been demonstrated.

Keywords: ischemic stroke, atrial fibrillation, secondary prevention, direct oral anticoagulants.

Relationships and Activities. This publication was supported by AO Bayer (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Gusev V. V. ORCID: 0000-0003-2232-7074, Lvova O. A.* ORCID: 0000-0002-2280-3096, Shamalov N. A. ORCID: 0000-0001-6250-0762.

*Corresponding author:

olvova@bk.ru

Received: 05/09-2021

Revision Received: 11/09-2021

Accepted: 15/09-2021

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olvova@bk.ru

Тел.: +7 (922) 209-32-59

[Гусев В. В. — к.м.н., зав. неврологическим отделением, н.с. лаборатории нейротехнологий, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-2232-7074, Львова О. А.* — д.м.н., доцент, ведущий инженер лаборатории нейротехнологий, с.н.с. лаборатории внутриутробного программирования ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-2280-3096, Шамалов Н. А. — д.м.н., профессор, Главный внештатный специалист невролог, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта, ORCID: 0000-0001-6250-0762].

For citation: Gusev V. V., Lvova O. A., Shamalov N. A. Problems of selecting an anticoagulant for secondary stroke prevention in pa-

tients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):3044. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3044

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, RR — относительный риск, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца, которое за последние годы стало выявляться чаще. Согласно обновленным рекомендациям по ФП Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) частота ФП среди пациентов >55 лет составляет 1 из 3 [1], что может быть обусловлено большим количеством портативных регистрирующих устройств, которые позволяют зафиксировать эпизод нарушения ритма.

Одним из важных направлений терапии этих пациентов является профилактика тромбоэмболических осложнений, прежде всего — ишемического инсульта.

Известно, что до 20-30% ишемических инсультов развиваются на фоне ФП — кардиоэмболический патогенетический вариант инсульта согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [2]. У пациентов с ишемическим инсультом наличие ФП становится предиктором развития стойких двигательных и речевых расстройств, нарушений сознания; риск развития инвалидности после инсульта у пациентов с ФП увеличивается на 43%, а каждый третий пациент с ФП умирает в течение 3 мес. после инсульта [3]. Такие инсульты протекают с повышенным риском раннего рецидивирования в течение 48 ч — 2 нед. [4-7] или геморрагической трансформации [8], особенно в первые дни после обширного повреждения и реперфузионной терапии [9, 10].

Современная тактика ведения пациента с ФП подразумевает индивидуальный подход к выбору терапии, который включает не только назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта и контроль симптомов заболевания, но также оценку и коррекцию сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, тяжесть которых может влиять на выбор препарата [1].

Основная цель назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, уже перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), — защитить их от повторного ишемического события даже при наличии высокого риска кровотечений, при условии отсутствия абсолютных противопоказаний, тщательного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска [1].

Уже в течение нескольких лет в терапии пациентов с ФП (при отсутствии механических протезов клапанов или митрального стеноза) эксперты Европейских, Американских и Российских кардио-

логических сообществ отдают предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) перед антагонистами витамина К (ABK) [1, 11, 12].

В основные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) современных ПОАК были включены пациенты с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, однако их количество различалось. Так, в исследовании RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) были включены 3623 пациента с ФП и инсультом в анамнезе (20% от всех включенных в исследование), в ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) — 3436 (19%), в ROCKET-AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) — 7468 (52%) [13-15].

По данным анализа подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования RE-LY, частота инсульта или системной эмболии составила 2,78% в год в группе пациентов, принимавших ABK, в сравнении с 2,32% (относительный риск (RR) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,58-1,20) у пациентов, принимавших дабигатран 110 мг, и 2,07% у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг (RR 0,75, 95% ДИ: 0,52-1,08) [13].

По данным анализа подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования ARISTOTLE, частота инсульта/системной эмболии составила 2,46 на 100 пациенто-лет в группе апиксабана и 3,24 на 100 пациенто-лет в группе варфарина (отношение рисков (ОР) 0,76, 95% ДИ: 0,56-1,03) [14].

Анализ подгрупп пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе исследования ROCKET-AF продемонстрировал частоту инсульта/системной эмболии у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе 2,79% на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших терапию ривароксабаном, и 2,96% на 100 пациенто-лет, получавших ABK (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,77-1,16) [15].

Таким образом, по результатам подгрупповых анализов РКИ все ПОАК продемонстрировали благоприятный профиль эффективности в сравнении с ABK у пациентов с ФП и перенесенным инсультом/ТИА в анамнезе, однако степень изученности каждого из ПОАК оставалась разной.

Особую сложность при решении вопроса выбора антикоагулянтной терапии пациентам с ФП представляют больные пожилого возраста (>80 лет). С одной стороны — количество этих пациентов, вклю-

ченных в РКИ, было относительно небольшим — 13, 17 и 18% в исследованиях ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF, соответственно [16–18]. С другой стороны, эти пациенты всегда вызывают опасения в связи с высоким риском развития кровотечения. Данные из хорошо спланированных исследований реальной клинической практики дополнили результаты РКИ по возрастным пациентам. Так, по результатам проспективного исследования SAFIR AC (проспективное многоцентровое исследование показателей безопасности и эффективности Ксарелто® в сравнении с АВК у гериатрических пациентов с ФП), в котором пациенты групп сравнения были сбалансированы по ряду ключевых характеристик в рамках модели регрессии Кокса, средний возраст участников составил 86 лет, а 23% включённых пациентов были старше 90 лет. В SAFIR AC было продемонстрировано, что при применении ривароксабана у гериатрических пациентов с ФП риск больших (ОР 0,5395% ДИ: 0,37–0,75), смертельных (ОР 0,42, 95% ДИ: 0,18–0,99) и внутримозговых (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,18–0,82) кровотечений был значимо ниже по сравнению с АВК [19]. Эти данные дополняют профиль безопасности применения ривароксабана у пациентов старческого возраста.

Также по данным ретроспективного анализа базы данных Optum Clinformatics среди пациентов с ФП риск инсультов (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,73–0,91), в т.ч. тяжелых (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,33–0,82), и постинсультной смертности (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,74–0,86) был ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на 19, 48 и 20%, соответственно; результаты получены после балансировки групп сравнения с помощью метода propensity score matching [20]. По данным проспективного многоцентрового наблюдательного исследования у российских пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе применение ривароксабана обеспечило низкую частоту повторного инсульта и геморрагических осложнений, которые наблюдались у <1% пациентов [21]. Кроме того, по данным исследования реальной клинической практики REAFFIRM (Randomized Evaluation of Atrial Fibrillation Treatment with Focal Impulse and Rotor Modulation Guided Procedures), в котором сопоставлялись исходы у пациентов с ФП и перенесенным инсультом в анамнезе при применении разных ПОАК в сравнении с варфарином (базовые характеристики пациентов в группах сравнения уравнивались с помощью метода propensity score matching), только терапия ривароксабаном была связана со значимым снижением риска ишемического инсульта (на 52%) и комбинированной конечной точки, включавшей повторный инсульт и внутричерепные кровотечения (на 55%) [22]18. Таким образом, ривароксабан дает врачу возможность защитить пациентов пожилого и старческого возраста с ФП от повторного события и, возможно, смерти.

Вопрос о тактике возобновления антикоагулянтной терапии после перенесенного ОНМК яв-

ляется непростым, т.к. перенесенный инсульт/ТИА, с одной стороны, повышает риск развития повторной мозговой катастрофы у пациентов с ФП в 2,5 раза и риск смерти составляет 50% в течение первого года; а с другой, риск геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии повышается в 1,4 раза [23–25]. Применение в первые двое суток препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепарина или АВК после ишемического инсульта ассоциируется с повышенным риском внутричерепных кровоизлияний при отсутствии значительного влияния на риск рецидива ишемического инсульта [26], однако пациенты, возобновляющие и/или начинающие антикоагулянтную терапию с 4 по 14 сут. после инсульта, имеют меньшее количество ишемических событий, при отсутствии различий в геморрагических осложнениях в сравнении с пациентами, не получавшими антикоагулянтов [26].

Последние рекомендации ESC [1] говорят о сроке до 2 нед., в течение которого следует рассмотреть инициацию/возобновление антикоагулянтной терапии, в Американских рекомендациях 2019г ASA/ANA (American Stroke Association/American Heart Association) [11] — это 4–14 сут. после ишемической катастрофы. При этом в рекомендациях ASA/ANA (2019) и ESC (2020) есть указание на то, что в ходе проспективных открытых исследований только применение ривароксабана не сопровождалось развитием симптоматических геморрагических трансформаций спустя 7 сут. от старта антикоагулянтной терапии, начатой в соответствии с рекомендациями (4–14 сут.) у пациентов с ФП и острым ишемическим инсультом легкой и умеренной степени тяжести по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) <9 [27]. Российские рекомендации по ФП (2020), одобренные Минздравом России, сообщают о том, что длительность прерывания антикоагулянтов (от 1–3–12 сут.) рекомендуется определять решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ишемического инсульта и кровотечения [12].

Назначая препарат пациенту, необходимо учитывать наличие у него сопутствующих заболеваний. По данным ретроспективного анализа Miao B, et al, у пациентов с ФП и ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий или инсультом/ТИА в анамнезе по мере увеличения суммы баллов по шкале оценки риска кровотечения у больных с ФП CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) увеличивался не только риск инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда (ИМ) [28]. По данным метаанализа, включившего в себя данные 4 регистрационных РКИ по применению ПОАК при ФП (n=6206), оказалось, что причи-

ной смерти у пациентов с ФП являются не столько инсульты или кровотечения (суммарная частота этих событий не превышает 12%), сколько осложнения заболеваний сердца (внезапная сердечная смерть/жизнеопасные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), которые составили 46% от всех причин летальных исходов [29]. В серии метаанализов РКИ только терапия ривароксабаном ассоциировалась со значимым снижением риска ИМ/острого коронарного синдрома на 18-22% для широкого круга пациентов в отличие от других ПОАК [30-33]. Так, в одном из самых крупных метаанализов, включившем 138948 пациентов из 28 исследований ПОАК, было продемонстрировано снижение риска нестабильной стенокардии, ИМ или сердечной смерти на фоне терапии ривароксабаном на 22% (RR 0,78, 95% ДИ: 0,69-0,89, $p<0,001$) в сравнении с терапией контроля. У пациентов, получавших терапию дабигатраном, риск нестабильной стенокардии, ИМ или сердечной смерти увеличивался на 30% (RR 1,30, 95% ДИ: 1,04-1,63, $p=0,021$), а применение апиксабана не оказывало влияния на риск коронарных событий (RR 0,94, 95% ДИ: 0,82-1,07, $p=0,333$) в сравнении с терапией контрольной группы [30].

Таким образом, по результатам проведенных исследований, ривароксабан показал благоприятный профиль эффективности в отношении профилактики как инсульта, так и коронарных событий у пациентов с ФП.

Еще одним заболеванием, которое следует учитывать при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, является хроническая болезнь почек с соответствующим снижением клиренса креатинина [34]. При этом наличие хронической болезни почек повышает риск инсульта у пациентов с ФП почти в 2 раза [35]. По данным нескольких исследований, риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП ниже на терапии ПОАК, чем на терапии варфарином [36, 37], что может быть обусловлено негативным действием последнего и его способностью вызывать кальцификацию артерий, в т.ч. почечных [38, 39]. Так, по данным ретроспективного исследования Yao X, et al. [36], при сопоставлении каждого ПОАК с варфарином (пациенты в когортах сравнения были уравнены по >60 базовым характеристикам с помощью метода IPTW) оказалось, что назначение ривароксабана было связано со снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,73, 95% ДИ: 0,62-0,87; $p<0,001$), риска удвоения уровня креатинина (ОР 0,46, 95% ДИ: 0,28-0,75; $p<0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,69, 95% ДИ: 0,57-0,84; $p<0,001$) на 27, 54 и 31%, соответственно. Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска ухудшения фильтрационной функции почек (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,56-0,93; $p=0,01$) и риска острого повреждения почек (ОР 0,55, 95% ДИ: 0,40-0,77; $p<0,001$).

Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении апиксабана установлено не было. Эти данные нашли отражение в американских клинических рекомендациях по лечению ФП 2019г, которые указывают на возможное снижение риска почечных событий у пациентов с ФП на терапии ривароксабаном и дабигатраном в сравнении с варфарином [11].

Серьезный аспект лекарственной профилактики — приверженность терапии. Лишь при соблюдении высокой приверженности можно ожидать демонстрацию профиля эффективности и безопасности терапии. Говоря о ПОАК, приверженность к терапии является особенно важной, т.к. пропуск даже одной таблетки может быть критическим. У пациентов с ФП и инсультом в анамнезе дополнительным фактором снижения приверженности могут быть когнитивные нарушения. По различным данным, от 40 до 70% пациентов, перенесших инсульт, впоследствии сталкиваются с проблемами постинсультного когнитивного дефицита разной степени выраженности, что значительно ухудшает приверженность к назначенной терапии, и может привести к повторному, возможно смертельному, инсульту [40]. По данным исследования McNorney CA, et al., в котором исходы применения ПОАК в зависимости от приверженности были оценены в калибровочной модели на основе ретроспективного анализа данных по приверженности и частоте инсультов, ПОАК с однократным режимом дозирования способствовали дополнительному снижению прогнозируемого риска инсульта у пациентов с ФП на 34% по сравнению с ПОАК, которые принимаются дважды в день ($p<0,05$) [41]. С другой стороны, рекомендации ESC 2020, отнесли деменцию к факторам геморрагического риска, т.к. пациенты могут принимать ошибочно лишние таблетки. В ряде руководств рекомендуется проводить оценку приверженности и оптимизировать соблюдение режима лечения пациентом [42] и предлагается ряд мер, направленных на улучшение приверженности, включающих однократный режим дозирования препарата, календарную упаковку, коробочки/контейнеры для таблеток, программы для смартфона, напоминающие об очередном приеме [43].

Помимо этого, препятствием к регулярному приему препаратов у постинсультных пациентов может стать затрудненное глотание: данное нарушение встречается более чем у половины пациентов даже спустя 6 мес. после инсульта [3, 44]. Небольшие размеры таблетки ривароксабана и возможность ее измельчения и смешивания с жидкой пищей могут значительно улучшить приверженность этой группы пациентов к терапии [44, 45]. Однократный режим дозирования, возможность измельчения и приема таблетки с пищей, а также календарный блистер ривароксабана может помочь врачу добиться правильного приема препарата пациентами с ФП

и перенесенным ОНМК, что является необходимым условием для надежной и бережной защиты их от повторного инсульта.

Таким образом, пациент с ФП, перенесший инсульт/ТИА, нуждается в индивидуальном подходе к терапии, который должен включать в себя назначение антикоагулянта для профилактики повторных событий, а также оценку и коррекцию сопутствующих заболеваний. Ривароксабан продемонстрировал высокие показатели эффективности в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП, включая пожилых и пациентов с когнитивными нарушениями и нарушениями глотания. Кроме того, ривароксабан обладает благо-

приятным кардиоваскулярным профилем, защищая от коронарных событий, в отличие от других ПОАК. Риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на терапии ривароксабаном, чем на терапии варфарином. Календарная упаковка и однократный режим дозирования ривароксабаном могут помочь пациентам соблюдать рекомендации по лечению. Именно применение ривароксабана может обеспечить комплексный подход к защите пациента с ФП и инсультом в анамнезе.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер” (PP-M_RIV-RU-0058-1).

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35.
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32(2):392-8. doi:10.1161/01.str.32.2.392.
- Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32(10):2333-7. doi:10.1161/hs1001.097093.
- Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983;14(5):688-93.
- Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet*. 2000;355(9211):1205-10. doi:10.1016/s0140-6736(00)02085-7.
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38(2):423-30. doi:10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.
- von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981-6. doi:10.1161/STROKEAHA.115.010049.
- Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-56. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321.
- Kablan M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(4):334-41. doi:10.1159/000331702.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(6):e285.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *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.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011;10(1):27.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503-11. doi:10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1021.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315-22. doi:10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.

18. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
19. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. SAFIR study group. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
20. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549-55. doi:10.1161/STROKEAHA.119.025554.
21. Fonyakin AV. on behalf of the working group of researchers. Application Rivaroxaban for Secondary Stroke Prevention in Clinical Practice. Results of Russian Prospective, Multicenter, Observational Study NEURO-XAR. *Kardiologija*. 2016;56(4):49-53. (In Russ.) Фоныкин А.В. от имени рабочей группы исследователей. Применение ривароксана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar. *Кардиология*. 2016;56(4):49-53. doi:10.18565/cardio.2016.4.49-53.
22. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48(8):2142-9. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017474.
23. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
24. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
25. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):173-80. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024.
26. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015;46(8):2175-82. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891.
27. Gioia LC, Kate M, Sivakumar L, et al. Early Rivaroxaban Use After Cardioembolic Stroke May Not Result in Hemorrhagic Transformation: A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. 2016;47(7):1917-9. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013491.
28. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, et al. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):524-31. doi:10.1002/clc.23344.
29. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
30. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
31. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. doi:10.1111/bcp.12376.
32. Torniyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):483-94. doi:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
33. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. doi:10.1097/MCA.0000000000000031.
34. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1162-71. doi: 10.1002/ehf.614.
35. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262.
36. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anti-coagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
37. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
38. Zhang YT, Tang ZY. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(1):76-82. doi:10.1097/FJC.0000000000000008.
39. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):237-42. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304392.
40. Kovalenko EA, Bogolepova AN. Cognitive disorders preceding a stroke and their influence on therapy adherence. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):63-7. (In Russ.) Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Предшествующие инсульту когнитивные нарушения и их влияние на приверженность терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):63-7.
41. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):653-60. doi:10.1080/03007995.2018.1530205.
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
43. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
44. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after Stroke: an Overview. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2013;1(3):187-96. doi:10.1007/s40141-013-0017-y.
45. Instructions for the medical use of the drug Xarelto® 15/20 mg LP-001457. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457.

Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории

Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Драпкина О. М.

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

Потребление алкоголя и табака остаются значимыми факторами риска (ФР) развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и смерти в РФ, в т.ч. сердечно-сосудистой. К факторам, влияющим на формирование риска развития ХНИЗ, кроме традиционных ФР и образа жизни, относят также neighborhood environment. Под термином "neighborhood environment" понимают взаимосвязь между пространством в непосредственной близости от места жительства человека, факторами окружающей среды, социальными характеристиками района, которые могут оказывать положительное или негативное воздействие на здоровье человека.

Цель — проанализировать влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории.

Показано, что высокая плотность точек по продаже алкоголя ассоциирована с увеличением потребления алкоголя, как среди взрослого населения, так и среди подростков, с вождением в нетрезвом виде и количеством дорожно-транспортных происшествий, травм, насильственных преступлений, риском развития острых и хронических заболеваний. Высокая плотность точек по продаже табачной продукции ассоциирована с увеличением интенсивности курения среди взрослого и подросткового населения, а также с увеличением вероятности пассивного курения, что, в свою очередь, приводит к повышению риска развития ХНИЗ.

Потребление алкоголя и табака ассоциировано со значительным ростом риска развития ХНИЗ, в т.ч. сердечно-сосудистых, травм, приводящих к инвалидизации и смерти. А эффективность мер, направленных на сокращение потребления алкоголя и табака, может быть снижена из-за высокой плотности точек по продаже этой продукции. Необходимы исследования, направленные на оценку плотности точек продаж и ассоциации с распространённостью ФР и состоянием здоровья населения РФ. Наличие достоверных данных будет стимулировать межсекторальное сотрудничество для планирования здоровьесберегающей среды на муниципальном уровне.

Ключевые слова: курение, алкоголь, здоровый образ жизни, neighborhood environment.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/06-2021

Рецензия получена 27/07-2021

Принята к публикации 28/07-2021



Для цитирования: Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Драпкина О. М. Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2959. doi:10.15829/1728-8800-2021-2959

Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area

Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M.

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

Alcohol and tobacco consumption remain significant risk factors (RFs) for morbidity and mortality from noncommunicable diseases (NCDs), including cardiovascular ones, in Russia. The main risk factors contributing to NCDs in addition to traditional risk factors and lifestyle also include the neighborhood environment (NE). The term "neighborhood environment" describes the relationship between the area in immediate vicinity of a person's place of residence, environmental factors, social characteristics of the area, which can have both positive and negative effects on human health. The aim of this review was to analyze alcohol and tobacco outlets availability as a factor effecting health of people living in a certain area.

It was demonstrated that a high density of alcohol outlets is associated with increased alcohol consumption among both adults and adolescents, with drunk driving and road traffic accidents, injuries, violent crimes, the risk of acute and chronic diseases. A high density of tobacco outlets is associated with an increase in smoking intensity among both adults and adolescents, as well as an increase of secondhand smoke, which increases the risk of NCDs.

The consumption of alcohol and tobacco is associated with a significant increase in risk of NCDs, including cardiovascular ones, and injuries, leading to disability and death. The effectiveness of measures aimed at reducing the consumption of alcohol and tobacco may be reduced

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: antsiferovaaleksandra@mail.ru

Тел.: +7 (916) 566-51-85

[Анциферова А. А. — м.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Муканеева Д. К. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

due to high density of outlets selling these products. It is necessary to conduct studies aimed at assessing the outlets density and its associations with prevalence of RFs and health status of Russian population. These data will stimulate intersectoral collaboration for planning health protection strategy at municipal level.

Keywords: smoking, alcohol, healthy lifestyle, neighborhood environment.

Relationships and Activities: none.

Antsiferova A. A.* ORCID: 0000-0003-2337-2723, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

antsiferovaaleksandra@mail.ru

Received: 22/06-2021

Revision Received: 27/07-2021

Accepted: 28/07-2021

For citation: Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Drapkina O. M. Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2959. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2959

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ДТП — дорожно-транспортное происшествие, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, НЕ — neighborhood environment.

Введение

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определено ориентировочное соотношение различных факторов, обеспечивающих здоровье человека, среди которых условия и образ жизни человека (50%), генетические факторы (20%), влияние окружающей среды (20%), медицинское обеспечение (10%). К традиционным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся возраст, пол, наследственность, повышенные уровни артериального давления, холестерина и глюкозы в крови, гиподинамия. К факторам, влияющим на формирование риска основных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), кроме традиционных ФР и образа жизни, относят также neighborhood environment (NE) [1]. Под термином “neighborhood environment” понимают взаимосвязь между пространством в непосредственной близости от места жительства человека, факторами окружающей среды, социальными характеристиками района, инфраструктурой района, которые могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на здоровье человека. Русского аналога данного термина нет, как и исследований по воздействию NE на здоровье населения России. Данные иностранной литературы свидетельствуют о том, что улучшение доступа к продуктам питания и возможность ходить пешком ассоциированы со снижением общей преждевременной смертности от ССЗ [2]. Безопасность дорожного движения, наличие зон отдыха, развитых пешеходных дорожек связаны с физической активностью, а наличие точек по продаже фаст-фуда связано с повышенным уровнем артериального давления и риском развития ССЗ, ожирения и сахарного диабета [3]. Одним из основных механизмов влияния NE на риск развития заболеваний является воздействие на образ жизни, включая поведенческие ФР. Например, было показано, что NE может как позитивно, так и негативно ассоциироваться с приверженностью

к курению и потреблению алкоголя [4, 5], соблюдением принципов рационального питания, развитием ожирения [6] и уровнем физической активности [7]. Благоустроенные городские зеленые зоны, наличие парков способствуют увеличению физической активности у жителей района. Наличие фермерских рынков, точек по продаже свежих овощей и фруктов повышает их употребление. К негативным факторам NE относят круглосуточно работающие точки по продаже фаст-фуда, алкоголя и сигарет на первых этажах многоквартирных домов, непригодные для пешеходных прогулок дороги и загрязненные улицы [3].

Значимыми ФР в российской популяции являются курение и потребление алкоголя [8, 9]. Курение ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ [10], так же, как и потребление алкоголя [11]. Курение увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 1,8–2,3 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,4–2,9) [11], а частое употребление алкоголя увеличивает риск общей смерти в 2,55 раза по сравнению с лицами, не употребляющими алкоголь [12].

В РФ реализованы меры, направленные на сокращение потребления табака [13], которые получили высокую оценку со стороны международного сообщества и ВОЗ. При том что реализованы практически все рекомендованные меры: полный запрет на рекламу, запрет курения в общественных местах, повышение акцизов, запрет открытой выкладки табачных изделий [13], — распространенность курения значительно сократилась [14], однако уровень курения у мужчин остается существенно выше, чем в европейских странах. Поэтому необходимо ограничение доступности табака на основе международного опыта, что может быть одним из способов дальнейшего снижения распространенности курения.

Сходная ситуация в отношении алкоголя. Реализован комплекс мер, который привел к значительному сокращению потребления алкоголя [15],

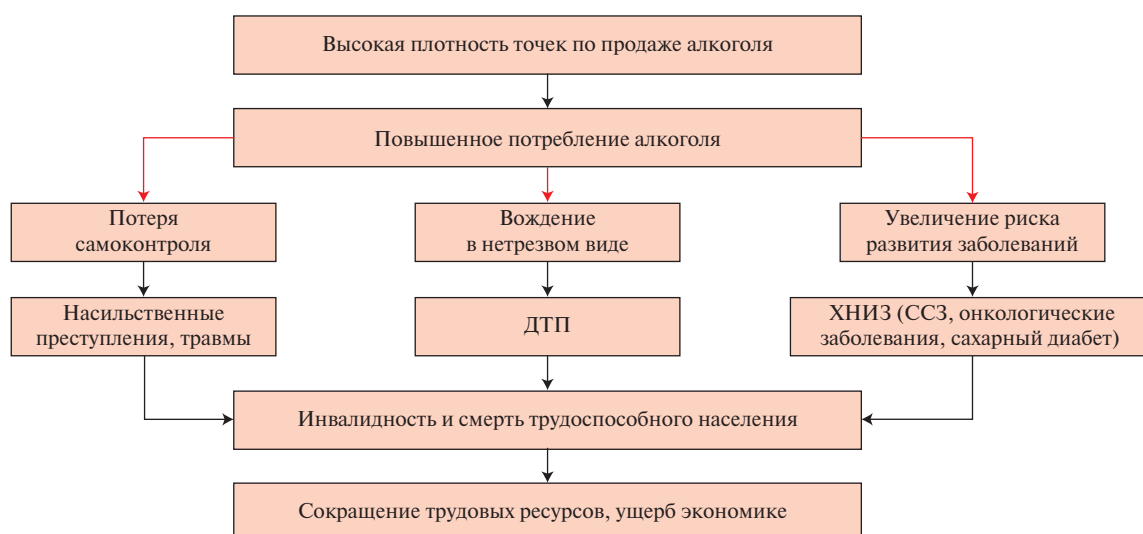


Рис. 1 Схема ассоциации плотности точек по продаже алкоголя и здоровья человека.

Примечание: ДТП — дорожно-транспортное происшествие, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

эти меры включают повышение акцизов, запрет рекламы, ограничение часов продажи, кампании в средствах массовой информации и др. [16]. Для дальнейшего снижения потребления алкоголя также необходимы меры по снижению доступности, которая остается высокой, например, запрет на продажу алкоголя в жилых домах. Для обоснования внедрения этой меры, которая уже обсуждалась, но не была принята, необходимы аргументы, подтверждающие, что высокая доступность (большое количество точек продаж алкоголя) ассоциированы с ростом его потребления и негативными последствиями в отношении здоровья.

В мире накоплен значительный опыт проведения подобных исследований, поэтому важно его анализировать для выработки подходов к организации собственных исследований и последующего обоснования целевых мероприятий по укреплению здоровья и разработке рекомендаций по формированию жилых зон населенных пунктов, способствующих сохранению здоровья.

Цель — проанализировать влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории.

Neighborhood environment в отношении алкоголя — точки продажи алкоголя

Алкогольсодержащие напитки реализуются в продуктовых и специализированных магазинах, ресторанах, барах и отелях. Высокая плотность точек по продаже алкоголя ассоциирована с увеличением потребления алкоголя, как среди взрослого населения [5], так и среди подростков [17], с вождением в нетрезвом виде и количеством дорожно-транспортных происшествий (ДТП) [18, 19], травм [20], насильственных преступлений [21], риском

развития острых и хронических заболеваний [22] (рисунок 1).

В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, проанализировали связь между плотностью точек по продаже алкоголя с уровнем его употребления по всей стране [5]. Плотность торговых точек определялась как их количество в пределах 1 км от дома человека. Употребление >5 порций алкоголя за один прием (1 порция алкоголя содержит 10 г этанола) статистически ассоциировалось с плотностью расположения магазинов, продающих алкогольные напитки для потребления в других местах (off-licences) — отношение шансов (ОШ) 1,038, 95% ДИ: 1,004-1,074, баров — ОШ 1,014, 95% ДИ: 0,998-1,030, клубов — ОШ 1,056, 95% ДИ: 0,998-1,118. С плотностью расположения ресторанов такой зависимости не наблюдалось. Розничные магазины по продаже алкогольных напитков часто имеют заманчивую наружную рекламу и заметную витрину, которые могут привлекать внимание подростков. Регулирование маркетинга алкогольсодержащих напитков и количества точек по продаже алкоголя снизит доступность к алкоголю и, тем самым, может уменьшить потребление алкоголя.

Дорожно-транспортный травматизм — это ведущая причина смерти в возрастной группе от 5 до 29 лет в Европейском регионе ВОЗ [23]. В 50 городах США проанализировали взаимосвязь между употреблением алкоголя водителем и ДТП в период с 2001 по 2008 гг [19]. Результаты продемонстрировали, что количество ДТП было ассоциировано с количеством точек розничной продажи алкоголя и с плотностью баров (отношение рисков 2,256, ДИ: 1,187-4,125). Увеличение количества магазинов по продаже алкоголя на 10% связано с увеличением общего количества ДТП на 2,8%, а увеличение

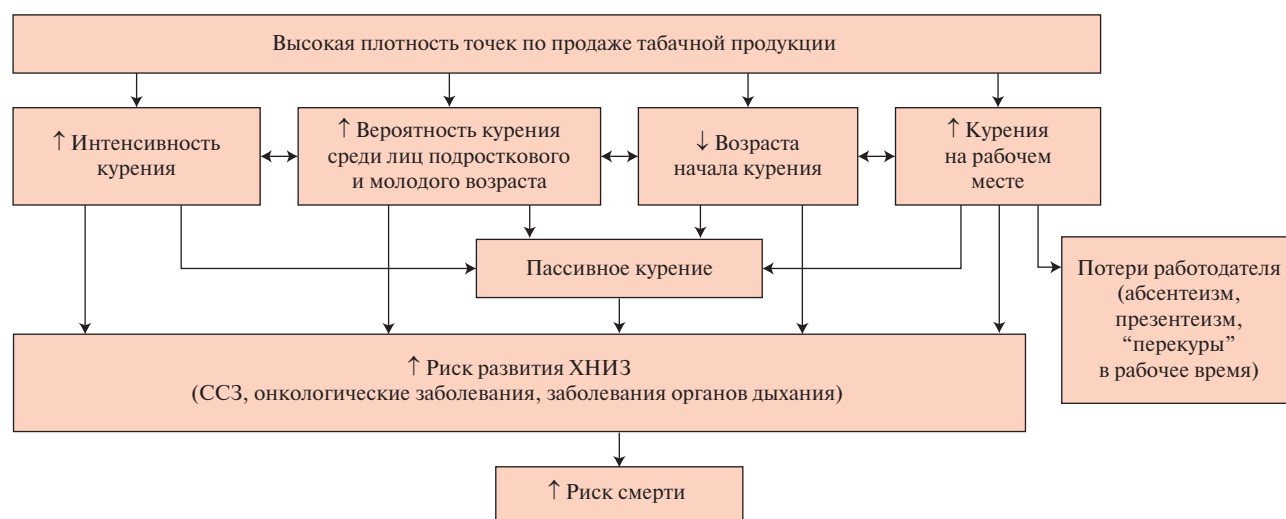


Рис. 2 Схема ассоциации плотности точек по продаже табачной продукции и здоровья человека.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

количества баров на 10% было ассоциировано с повышением общего количества ДТП на 1,5%, в т.ч. в состоянии алкогольного опьянения на 4,3%, и ДТП с одной машиной в ночное время на 10,3%. Полученные результаты демонстрируют, что вождение в нетрезвом виде опасно как для самого водителя, так и для других участников дорожного движения.

В ряде исследований продемонстрирована ассоциация плотности точек по продаже алкоголесодержащих напитков и насильственных преступлений. Одно из таких исследований, проведенное в Атланте (США), было направлено на оценку влияния изменения плотности точек по продаже алкоголесодержащих напитков и случаев насильственных преступлений (убийств, изнасилований, грабежей, нападениях при отягчающих обстоятельствах) [21]. Сравнивали период до вмешательства (1997-2002гг) и период после рекомендации целевой группы по профилактической работе общин CPSTF (The Community Preventive Services Task Force) регулировать плотность точек по продаже алкоголя (2003-2007гг). Введенные меры в районе исследования включали в себя ограничение часов продажи алкоголя и соблюдение закона, запрещающего продажу алкоголя несовершеннолетним лицам. Число точек по продаже алкоголя в исследуемом районе увеличилось с 98 в 1997г до 111 в 2001г, а затем сократилось до 87 в 2007г. Результаты продемонстрировали, что 3%-ное сокращение плотности точек по продаже алкоголя в исследуемом районе было связано с двукратным снижением количества насильственных преступлений.

В Балтиморе (США) определяли взаимосвязь между плотностью магазинов с лицензией на продажу алкоголя ($n=1327$) и количеством насильственных преступлений ($n=51942$, 2006-2010гг) [24].

Увеличение количества магазинов по продаже алкоголя на 1 единицу ассоциировалось с ростом насильственных преступлений на 2,2%.

В исследовании Hippensteel CL, et al. определяли влияние нового земельного кода TransForm Baltimore на потенциальное перераспределение точек по продаже алкоголя в Балтиморе (правило 300 футов) [25]. Точки продажи алкоголя концентрируются в районах с неблагополучным населением, задачей было снизить их количество, прежде всего, в этих районах. TransForm должен привести к сокращению земельных участков под магазины по продаже алкоголя на 27,2%. Сокращение точек продажи алкоголя на одну квинтиль будет ассоциировано с сокращением количества убийств (на 51 в год), предотвращением экономических потерь в размере \$63,7 млн.

Другим важным социальным последствием употребления алкоголя является домашнее насилие. Употребление алкоголя ухудшает восприятие информации, ослабляет мозговые механизмы, которые управляют импульсивным поведением, повышает агрессию. Жертвами насилия со стороны партнера являются преимущественно женщины. В Сакраменто, Калифорнии, исследовали ассоциацию плотности точек по продаже алкоголя с количеством звонков в полицию, связанных с насилием со стороны партнера [26]. Результаты показали, что каждая дополнительная точка продажи алкоголя связана с увеличением количества звонков в полицию по поводу насилия на ~4%.

Чрезмерное употребление алкоголя ассоциировано с затратами ресурсов системы здравоохранения. В Великобритании, где разрешена продажа алкоголя после достижения 18-летнего возраста, высокая плотность расположения точек по продаже алкоголя связана с высокими показателями госпи-

тализаций пациентов как с острыми, так и с хроническими заболеваниями, ассоциированными с алкоголем, такими как острая алкогольная интоксикация, преднамеренное самоотравление, психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, и алкогольная болезнь печени [22].

В исследовании Furr-Holden CDM, et al. [27] изучалась взаимосвязь между плотностью точек по продаже алкоголя и ожидаемой продолжительностью жизни в Балтиморе (США) в 54 статистических районах с населением ~11100 человек в 2011г. Выявили, что при увеличении плотности точек по продаже алкоголя на 1 единицу ожидаемая продолжительность жизни уменьшалась на 7,3 лет ($\beta = -7,34$, $p < 0,001$).

Ограничения на продажу алкоголя существует во многих странах. Это связано с вредным воздействием алкоголя на организм, социальной опасностью людей, находящихся под действием алкоголя, в некоторых странах — с религиозными особенностями. В России согласно ФЗ от 22.11.1995 № 171-ФЗ, запрещена розничная продажа алкоголя несовершеннолетним лицам [28]. Однако по мере увеличения точек по продаже алкоголя, продавцы испытывают давление со стороны конкурентов, что приводит к игнорированию законодательных мер, поскольку продажа алкоголя несовершеннолетним гарантирует, что их доход не уменьшится. Таким образом, регулирование количества точек по продаже алкоголя и ужесточение наказания за реализацию алкоголя несовершеннолетним должны стать приоритетными задачами. Согласно ФЗ № 171, на федеральном уровне ограничена продажа алкогольной продукции с 23:00 до 8:00 ч. Однако существуют региональные особенности, например, ограничение с 23:00 до 10:00 ч в Крыму, с 22:00 до 11:00 ч в Краснодарском крае. В некоторых регионах действует запрет на розничную продажу алкоголя в праздничные дни, например, в Республике Башкортостан в день проведения народного праздника “Сабантуй”, дня Знаний. 24 апреля 2020г вступил в силу Федеральный закон № 145 ФЗ, согласно которому запрещена розничная продажа алкогольной продукции в объектах общественного питания, расположенных в многоквартирных домах и/или на прилегающих к ним территориях, имеющих зал обслуживания посетителей общей площадью $< 20 \text{ м}^2$ [29]. Онлайн-продажа алкоголя в России запрещена с 2007г, согласно пункту 5 Правил продажи товаров дистанционным способом, утвержденных постановлением Правительства РФ от 27.09.2007г № 612 [30]. Однако сейчас купить алкоголь в интернете можно без труда во многих известных онлайн-магазинах.

Чтобы уменьшить доступность алкогольных напитков, следует усилить соблюдение существующих

законов и ужесточить наказания за их нарушение, а также принять новые законы, например, регламентирующие продажу алкоголя на автомобильных заправочных станциях, на первых этажах многоквартирных домов [16]. Опираясь на международный опыт необходимо изучить региональные особенности РФ по расположению точек по продаже алкогольсодержащих напитков и взаимосвязь с наносимым вредом для здоровья взрослого и подросткового населения, количеством случаев вождения в нетрезвом виде и ДТП, насильственных преступлений.

Плотность точек продажи табака

Высокая плотность точек по продаже табачной продукции ассоциирована с увеличением интенсивности курения среди взрослого и подросткового населения, а также увеличением вероятности пассивного курения. Потребление табака является одним из значимых ФР развития ХНИЗ и смерти от этих заболеваний (рисунок 2).

Розничные магазины являются основным местом продажи табачных изделий. При высокой плотности розничных магазинов у людей может сложиться впечатление о доступности табачных изделий, простоты их покупки, а также представление о том, что курение является обычным и приемлемым явлением. В австралийском исследовании, проведенном с 2009 по 2011гг, проанализировали связь между статусом курения и плотностью точек по продаже табака с социально-экономическим статусом района и расположением школ [4]. В результате оказалось, что плотность табачных магазинов была значимо и положительно связана с индивидуальным статусом курения — ОШ 1,11; 95% ДИ: 1,02-1,21. Плотность табачных магазинов вокруг школ составила 1,53 на 1 тыс. человек, что является выше, чем аналогичный показатель по штату. Концентрация точек продажи табака выше в неблагополучных районах.

Розничные магазины по продаже табачных изделий чаще встречаются в районах, где проживает больше несовершеннолетних [31] и расположенных ближе к школам [4]. В исследовании, проведенном с декабря 2017 по январь 2018гг в городе Денпасар (Индонезия) измерили плотность расположения розничных точек по продаже табачной продукции путем географического картографирования и опроса продавцов [32]. В результате обнаружили, что 9,7% школ имеют, по крайней мере, одну точку по продаже табака в радиусе 25 м, 68,6% школ — в радиусе 100 м, и почти все школы (96,8%) — в радиусе 250 м. Самая близкая точка по продаже табака располагалась в 2,9 м от школы. Около 60% продавцов, чьи магазины располагались на расстоянии не > 250 м от школ, признались, что продавали табачную продукцию несовершеннолетним. Продавцы

розничных магазинов, которые располагались дальше от школ, продавали табачную продукцию несовершеннолетним с меньшей вероятностью.

Влияние плотности точек продажи табака во круг дома на вероятность курения подростков была подтверждена в метаанализе 11 исследований [33], позже сходная ассоциация была получена в метаанализе 35 исследований лиц молодого возраста [34]. Одним из механизмов повышения вероятности курения подростков при высокой плотности и близости к дому точек продажи табака может быть то, что они часто видят курящих сверстников [35]. Ограничение доступа к точкам по продаже табака может стать эффективной превентивной стратегией, способствующей сокращению курения среди подростков [33].

В 2018г в штате Нью-Йорк изучалась близость расположения точек по продаже табака к медицинским центрам [36]. Плотность розничных точек колебалась от 0 до 41 на одну квадратную милю. В крупных мегаполисах насчитывалось 21,74 ($p < 0,0001$) розничных продавцов на одну квадратную милю, ближайшая точка находилась на расстоянии 0,17 мили (~230 м) от медицинского учреждения. В сельской местности этот показатель был ниже и соответствовал 0,17, ближайшая из них располагалась на расстоянии 0,72 мили (~1,15 км).

Электронные сигареты и системы нагревания табака в продаже появились недавно, однако уже пользуются популярностью среди курильщиков. Современный красивый дизайн, различные ароматические свойства, маркетинговые кампании — факторы, которые привлекают курильщиков при выборе электронных сигарет и систем нагревания табака. Как и плотность расположения точек по продаже табака, расположение точек по продаже электронных сигарет и систем нагревания табака способствует курению как среди взрослого [37], так и среди подросткового населения [38]. В 2014–2015гг 27% учащихся средних школ в Квебеке сообщили, что использовали электронные сигареты в течение своей жизни, а 8% сообщили, что использовали их в течение последних 30 дней [39]. В штате Техас 40% магазинов по продаже электронных сигарет находились в <0,5 милях от средних школ [38].

В России 23.02.2013г вступил в силу ФЗ № 15, запрещающий рекламу и стимулирование продаж табачных изделий, запрещающий курение на территории и в помещениях, предназначенных для оказания образовательных, медицинских услуг, а также на расстоянии <15 м от входов в железнодорожные вокзалы, аэропорты [40]. В июле 2020г Госдума РФ приравнивала электронные сигареты и кальяны к табачным изделиям. Запрещено покупать в интернете кальяны и никотинсодержащую продукцию, в т.ч. стики для устройств нагревания табака и жидкости для электронных сигарет.

Исследования, направленные на определение плотности расположения точек по продаже табака, актуальны, их необходимо провести на территории России. В дальнейшем результаты этих исследований будут способствовать пересмотру нормативно-правовой базы. Помимо этого, необходимы законы, регулирующие продажу табачных изделий через Интернет, где нет контроля возраста и оформить такую покупку может любой желающий. На примере временных ограничений продажи алкогольсодержащих напитков, стоит рассмотреть запрет продажи табачной продукции в определенные часы.

Ограничения исследования. Данный обзор литературы имеет несколько важных ограничений. Так как показатель NE ранее не изучался в России, обзор написан на основании результатов исследований, проведенных в других странах. Населению других стран свойственны отличные от русского населения социальные нормы, традиции, в некоторых странах — религиозные аспекты. Особенности климата влияют на продолжительность пребывания на улице и распитие спиртного, в странах с умеренным континентальным климатом, в т.ч. и в России, наблюдается различие во времени пребывания на улице в разное время года.

Исследования других стран о воздействии NE на здоровье людей, проживающих на определенной территории, проводились в крупных городах, где плотность населения выше, больше магазинов, лучше контроль законов. В некоторых зарубежных городах очень силен градиент проживания лиц с разным социально-экономическим статусом.

Не существует единого критерия, по которому можно судить о допустимой “плотности” точек по продаже алкоголя и/или табака на 1 км². Исследования, направленные на анализ количества точек по продаже алкоголя и количества ДТП, сложно интерпретировать, т.к. водитель мог совершить покупку в одном районе, а ДТП произойти в другом. В мире отсутствует единая норма содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе и алкоголя в крови.

Остается актуальным изучение пассивного курения среди жителей района и количеством точек по продаже табака. Необходимо оградить женщин детородного возраста, беременных от пассивного курения.

К сильным сторонам этого обзора хотелось бы отнести его потенциал для привлечения внимания заинтересованных сторон к изучению воздействия NE на образ жизни населения РФ, в т.ч. раннего развития ССЗ и преждевременной смерти от этих заболеваний.

Заключение

Плотность точек продажи алкоголя и табака повышает вероятность потребления алкогольной и табачной продукции, в т.ч. детьми и подростка-

ми. Потребление алкоголя и табака ассоциировано со значительным ростом риска развития заболеваний, в т.ч. ССЗ, травм, включая тяжелые, приводящие к инвалидизации и смерти. В РФ реализован комплекс мер, направленных на снижение потребления алкоголя и табака, но эффективность этих мер может быть снижена из-за высокой плотности точек по продаже этой продукции. Необходимы исследования, направленные на оценку плотности

точек продаж и ассоциации с распространённостью ФР и состоянием здоровья населения РФ. Наличие достоверных данных будет стимулировать межсекторальное сотрудничество для планирования здоровьесберегающей среды на муниципальном уровне.

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

Литература/References

1. Estruch R, Ruilope LM, Cosentino F. The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention. *Eur Heart J*. 2021;42(8):813-21. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1062.
2. Gaglioti AH, Xu J, Rollins L, et al. Neighborhood Environmental Health and Premature Death From Cardiovascular Disease. *Prev Chronic Dis*. 2018;15:E17. doi:10.5888/pcd15.170220.
3. 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.
4. 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.
5. Connor JL, Kypri K, Bell ML, et al. Alcohol outlet density, levels of drinking and alcohol-related harm in New Zealand: a national study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(10):841-6. doi:10.1136/jech.2009.104935.
6. Drewnowski A, Aggarwal A, Hurvitz PM, et al. Obesity and supermarket access: proximity or price? *Am J Public Health*. 2012;102(8):e74-80. doi:10.2105/AJPH.2012.300660.
7. Coffee NT, Howard N, Paquet C, Hugo G, Daniel M. Is walkability associated with a lower cardiometabolic risk? *Health Place*. 2013;21:163-9. doi:10.1016/j.healthplace.2013.01.009.
8. Balanova YuA, Kontsevaya 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;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;5:42-52.
9. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) [Электронный ресурс] URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. (15.06.2021).
10. Sapunova ID, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, et al. Economic damage from smoking associated with four groups of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):6-12. (In Russ.) Сапунова И.Д., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб от курения, ассоциированный с четырьмя группами хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):6-12. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-6-12.
11. Myrzamatova AO, Kontsevaya AV, Balanova YuA, et al. An analytical review of the association of behavioral risk factors with chronic noncommunicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):136-42. (In Russ.) Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Баланова Ю.А. и др. Аналитический обзор ассоциации поведенческих факторов риска с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):136-42. doi:10.17116/profmed201922051136.
12. Ivanova AYU, Dolgalev IV. Composition of death risk according to behavioral factors (smoking, alcohol consumption) by the results of 27-year prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):40-5. (In Russ.) Иванова А.Ю., Долгалёв И.В. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(5):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-40-45.
13. Gambaryan MG, Drapkina OM. Impact of implementation of Tobacco control legislative measures on smoking prevalence in 10 Russian Federal Subjects from 2013 to 2018. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):44-51. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018гг. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):44-51. doi:10.17116/profmed20212402144.
14. Gambaryan MG, Drapkina OM. Prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of global and national survey results. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):45-62. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):45-62. doi:10.17116/profmed20182105145.
15. WHO. Global status report on alcohol and health. 2014. [Electronic resource] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112736/9789240692763_eng.pdf;jsessionid=51C8859D86D1B086A37FC3CB690EB623?sequence=1. (15.06.2021).
16. Myrzamatova AO, Kontsevaya AV, Gorny BE, et al. Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2566. (In Russ.) Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э. и др. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2566. doi:10.15829/1728-8800-2020-2566.
17. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Grube JW, et al. Alcohol Marketing and Adolescent and Young Adult Alcohol Use Behaviors: A Systematic Review of Cross-Sectional Studies. *J Stud Alcohol*

- Drugs Suppl. 2020;(Suppl 19):42-56. doi:10.15288/jsads.2020.s19.42.
18. Ponicki WR, Gruenewald PJ, Remer LG. Spatial panel analyses of alcohol outlets and motor vehicle crashes in California: 1999-2008. *Accid Anal Prev.* 2013;55:135-43. doi:10.1016/j.aap.2013.03.001.
 19. Lipton R, Ponicki WR, Gruenewald PJ, et al. Space-Time Analyses of Alcohol Outlets and Related Motor Vehicle Crashes: Associations at City and Census Block-Group Levels. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;42(6):1113-21. doi:10.1111/acer.13758.
 20. Hobday M, Meuleners L, Liang W, et al. Associations between alcohol outlets and emergency department injury presentations: effects of distance from the central business district. *Aust N Z J Public Health.* 2016;40(1):43-8. doi:10.1111/1753-6405.12492.
 21. Zhang X, Hatcher B, Clarkson L, et al. Changes in Density of On-Premises Alcohol Outlets and Impact on Violent Crime, Atlanta, Georgia, 1997-2007. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:140317. doi:10.5888/pcd12.140317.
 22. Maheswaran R, Green MA, Strong M, et al. Alcohol outlet density and alcohol related hospital admissions in England: a national small-area level ecological study. *Addiction.* 2018;113(11):2051-9. doi:10.1111/add.14285.
 23. Alcohol and Driving: Deadly Festive Cocktail. (In Russ.) Алкоголь и вождение: смертельно опасный праздничный коктейль [Электронный ресурс] URL: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/news/news/2011/drinkdriving-still-a-deadly-seasonal-cocktail>. (15.06.2021).
 24. Jennings JM, Milam AJ, Greiner A, et al. Neighborhood alcohol outlets and the association with violent crime in one mid-Atlantic City: the implications for zoning policy. *J Urban Health.* 2014;91(1):62-71. doi:10.1007/s11524-013-9821-z.
 25. Hippensteel CL, Sadler RC, Milam AJ, et al. Using Zoning as a Public Health Tool to Reduce Oversaturation of Alcohol Outlets: an Examination of the Effects of the New "300 Foot Rule" on Packaged Goods Stores in a Mid-Atlantic City. *Prev Sci.* 2019;20(6):833-43. doi:10.1007/s1121-018-0947-9.
 26. Cunradi CB, Mair C, Ponicki W, et al. Alcohol outlets, neighborhood characteristics, and intimate partner violence: ecological analysis of a California city. *J Urban Health.* 2011;88(2):191-200. doi:10.1007/s11524-011-9549-6.
 27. Furr-Holden CDM, Nesoff ED, Nelson V, et al. Understanding the relationship between alcohol outlet density and life expectancy in Baltimore City: The role of community violence and community disadvantage. *J Community Psychol.* 2019;47(1):63-75. doi:10.1002/jcop.22099.
 28. Federal law No. 171-FZ of November 22, 1995 on the state regulation of the production and trading volume of ethyl alcohol and alcoholic drinks. (In Russ.) Федеральный закон о государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции. 22 ноября 1995 года N 171-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8368/. (15.06.2021).
 29. Federal Law "On Amendments to Article 16 of the Federal Law" On State Regulation of the Production and Turnover of Ethyl Alcohol, Alcoholic and Alcohol-Containing Products and on Restricting the Consumption (Drinking) of Alcoholic Products" dated 04.24.2020 N 145-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "О внесении изменений в статью 16 Федерального закона "О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции" от 24.04.2020 N 145-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351160/. (15.06.2021).
 30. The Government of the Russian Federation Resolution of September 27, 2007 No. 612. (In Russ.) Правительство Российской Федерации постановление от 27 сентября 2007 года № 612. [Электронный ресурс] URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102116923>. (15.06.2021).
 31. Loomis BR, Kim AE, Goetz JL, et al. Density of tobacco retailers and its association with sociodemographic characteristics of communities across New York. *Public Health.* 2013;127(4):333-8. doi:10.1016/j.puhe.2013.01.013.
 32. Astuti PAS, Mulyawan KH, Sebayang SK, et al. Cigarette retailer density around schools and neighbourhoods in Bali, Indonesia: A GIS mapping. *Tob Induc Dis.* 2019;17:55. doi:10.18332/tid/110004.
 33. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Abadi M, et al. Tobacco outlet density and adolescents' cigarette smoking: a meta-analysis. *Tob Control.* 2019;28(1):27-33. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054065.
 34. Marsh L, Vaneckova P, Robertson L, et al. Association between density and proximity of tobacco retail outlets with smoking: A systematic review of youth studies. *Health Place.* 2021;67:102275. doi:10.1016/j.healthplace.2019.102275.
 35. Kowitz SD, Lipperman-Kreda S. How Is Exposure to Tobacco Outlets Within Activity Spaces Associated With Daily Tobacco Use Among Youth? A Mediation Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(6):958-66. doi:10.1093/ntr/ntz088.
 36. Anesetti-Rothermel A, Romberg AR, Willett JG, et al. The availability of retail tobacco near federally qualified healthcare facilities and addiction treatment centers in New York State. *Prev Med Rep.* 2019;17:100989. doi:10.1016/j.pmedr.2019.100989.
 37. Bostean G, Sanchez L, Lippert AM. Sociodemographic disparities in e-cigarette retail environment: Vape stores and census tract characteristics in Orange County, CA. *Health Place.* 2018;50:65-72. doi:10.1016/j.healthplace.2017.12.004.
 38. Chido-Amajuoyi OG, Ozigbu CE, Zhang K. School proximity and census tract correlates of e-cigarette specialty retail outlets (vape shops) in central Texas. *Prev Med Rep.* 2020;18:101079. doi:10.1016/j.pmedr.2020.101079.
 39. Lasnier B, Montreuil A. Electronic cigarette use among students in Quebec and the rest of Canada: 2014-2015. (In French). Montréal (QC): Institut national de santé publique du Québec; 2017. 39(8/9):257-66. doi:10.24095/hpcdp.39.8/9.01f.
 40. Federal Law "On protecting the health of citizens from exposure to second hand tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or the consumption of nicotine-containing products" dated 02.23.2013 N 15-FZ. (In Russ.) Федеральный закон "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции" от 23.02.2013 N 15-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/ (15.06.2021).

Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы

Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Читайте статью: «**Инфламмейджинг в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний**», Ким О. Т. в разделе **Мнение приглашенного редактора**, стр. 54-55

Изучение проблемы остеосаркопенического ожирения (ОСО) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в последние годы вызвало в научном сообществе дискуссию, касающуюся вопросов общности патогенеза атеросклероза, ожирения, прогрессирующей потери скелетной и мышечной массы. Являются ли эти процессы независимыми возраст-ассоциированными состояниями или коморбидной патологией, объединяемой общими звеньями патогенеза? Цель настоящего обзора — проанализировать результаты исследований, затрагивающих особенности течения ОСО у пациентов с ССЗ. Поиск источников литературы проводился с помощью различных баз данных: PubMed, Clinical Trials, академия Google, www.elibrary.ru (электронной библиотеки научных публикаций). На основании проведенного анализа были описаны современные представления об этиологии, эпидемиологии и патогенетических особенностях развития ОСО у пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом. Авторы пришли к выводу, что отсутствие стандарта диагностики этой патологии и нерешенности специалистов в отношении ОСО при рутинном обследовании является одной из основных причин недостаточного его выявления в когорте пожилых пациентов с ССЗ. Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать ОСО и атеро-

склеротические изменения как единое звено сердечно-сосудистого континуума. Устранение отрицательного влияния хронического воспаления на организм человека должно рассматриваться в качестве ключевого механизма в лечении ОСО и атеросклероза. Но необходимо проведение дополнительных исследований в этой области.

Ключевые слова: саркопения, остеопороз, остеопения, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, пожилой возраст, старение, этиология, эпидемиология, патогенез.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/01-2021

Рецензия получена 22/04-2021

Принята к публикации 24/05-2021



Для цитирования: Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2787. doi:10.15829/1728-8800-2021-2787

Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues

Krivoshapova K. E., Masenko V. L., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

See “**Inflammaging in the pathogenesis of chronic non-communicable diseases**”, Kim O. T. in **Opinion of invited editor**, pp. 54-55

The study of osteosarcopenic obesity (OSO) in patients with cardiovascular diseases (CVDs) in recent years has caused a discussion on common pathogenesis of atherosclerosis, obesity, progressive loss of skeletal and muscle mass. Are these processes independent age-related conditions or comorbidities with common

links of pathogenesis? The aim of this review was to analyze studies on OSO in patients with CVDs. We used following electronic databases: PubMed, Clinical Trials, Google Scholar, www.elibrary.ru. Based on this analysis, modern ideas on the etiology, epidemiology and pathogenesis of OSO in elderly and senile patients with atherosclerosis

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ya.kristi89@yandex.ru

Тел.: +7 (905) 963-40-48

[Кривошапова К. Е.* — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Масенко В. Л. — к.м.н., н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0003-3970-4294, Баздырев Е. Д. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-3023-6239, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

were described. The authors concluded that absence of standards for OSO diagnosis and inadequate clinical suspicion of specialists during routine examination is one of the main causes of its insufficient detection in elderly patients with CVDs. The results of analyzed studies allow us to consider the OSO and atherosclerotic changes as a single link of cardiovascular continuum. Eliminating the negative effect of chronic inflammation on human body should be considered as a key mechanism in the treatment of OSO and atherosclerosis. However, more research is needed in this area.

Keywords: sarcopenia, osteoporosis, osteopenia, obesity, cardiovascular diseases, atherosclerosis, advanced age, aging, etiology, epidemiology, pathogenesis.

Relationships and Activities: none.

Krivoshapova K. E.* ORCID: 0000-0003-2384-5682, Masenko V. L. ORCID: 0000-0003-3970-4294, Bazdyrev E. D. ORCID: 0000-0002-3023-6239, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: ya.kristi89@yandex.ru

Received: 29/01-2021

Revision Received: 22/04-2021

Accepted: 24/05-2021

For citation: Krivoshapova K. E., Masenko V. L., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. Osteosarcopenic obesity in cardiovascular patients. Controversial and open issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2787. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2787

ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, МПК — минеральная плотность кости, ОР — отношение рисков, ОСО — остеосаркопеническое ожирение, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α .

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет занимают ведущие позиции по уровню смертности в экономически развитых странах мира [1]. Негативное влияние болезней системы кровообращения сказывается как на продолжительности, так и на качестве жизни населения. Успехи практического здравоохранения в сфере первичной и вторичной профилактики ССЗ способствовали увеличению продолжительности жизни населения. Однако на качество жизни лиц пожилого и старческого возраста, доля которых, по прогнозам ученых, имеет тенденцию к экспоненциальному росту, оказывают влияние не только кардиоваскулярные заболевания, но и сопутствующая патология [2].

Неуклонно прогрессирующее течение атеросклероза закономерно усугубляется различными возраст-ассоциированными состояниями, одним из которых является остеосаркопеническое ожирение (ОСО) — увеличение жировой массы, снижение мышечной массы и силы, а также снижение костной массы и функции [3], которое способствует ухудшению течения соматических заболеваний пациентов пожилого и старческого возраста, увеличивает риск инвалидизации и преждевременной смерти, а также значительно снижает качество жизни пациентов [4]. При этом по данным исследования Sasaki KI, et al. (2020) [5] распространенность саркопении, остеосаркопении и ОСО у пациентов с ССЗ выше, чем у пациентов без ССЗ — 16,9 vs 4,4% ($p < 0,001$), 8,8 vs 2,6% ($p = 0,009$) и 4,4 vs 0,9% ($p = 0,036$), соответственно. По прогнозам ученых, в связи с неуклонным ростом числа населения > 65 лет, распространенность синдрома ОСО также экспоненциально возрастет [6].

Изучение проблемы ОСО у больных ССЗ в последние годы вызвало в научном сообществе дискуссию, затрагивающую вопросы общности патогенеза атеросклероза, ожирения, прогрессирующей потери скелетной и мышечной массы. Являются ли эти процессы независимыми возраст-ассоцииро-

ванными состояниями или коморбидной патологией, объединяемой общими звеньями патогенеза? Возможно, в основе данных патологических процессов лежит гериатрическая ветвь кардиального континуума.

Цель настоящего обзора — провести критическое обобщение научной информации по результатам исследований, затрагивающих особенности течения ОСО у пациентов с ССЗ, за последние 30 лет. Поиск литературных источников проводился с помощью таких баз данных, как PubMed, Clinical Trials, академия Google, www.elibrary.ru (электронной библиотеки научных публикаций). Ключевые слова, которые были использованы при анализе литературы: саркопения, остеопороз, остеопения, ожирение, ССЗ, атеросклероз, пожилой возраст, старение, этиология, эпидемиология, патогенез.

Определение понятия “osteosarcopenic obesity” (ОСО) и его основных компонентов. ОСО — это мультифакториальный синдром, включающий в себя три патологических состояния: снижение костной массы и костной функции, которое проявляется в виде остеопении и/или остеопороза; снижение силы и массы мышц, проявляющееся в виде саркопении; увеличение объема жировой ткани или его перераспределение, инфильтрация мышечных и костных структур жировой тканью [3]. ОСО чаще всего связано с процессами старения организма и такими заболеваниями, как сахарный диабет, рак, различными нарушениями эндокринной системы. Таким образом, компоненты ОСО включают в себя остеопеническое и саркопеническое ожирение. Необходимо отметить, что под термином “ожирение” подразумеваются не только клинические проявления избыточного веса/ожирения, но и перераспределение жира в мышцы и кости, что, по мнению некоторых авторов, лежит в основе процесса старения организма [3]. При этом перераспределение жировой массы не может быть обнаружено при измерении веса и индекса массы тела.

В ряде клинических исследований были выявлены лица с ожирением и значительным снижением мышечной массы, которое охарактеризовано как саркопеническое ожирение, но саркопеническое ожирение, как и саркопения, до сих пор остаются малоизученными. Впервые Rosenberg IH в 1989г [7] предложил использовать термин “саркопения”, имея ввиду только потерю мышечной массы с возрастом, выявляемую на основе различных способов диагностики данного патологического состояния среди пожилого населения Нью-Мексико. В 1996г Heber D, et al. [8] провели анализ биоэлектрического импеданса у нескольких сотен человек и определили саркопеническое ожирение как состояние, при котором произвольная потеря скелетных мышц сосуществует с избытком жировой ткани в организме. Впоследствии было признано, что помимо потери мышечной массы и возможной жировой инфильтрации мышц, может иметь место потеря мышечной силы, характеризующаяся как *dynapenia* (с греческого — “бедность силы”). В связи с этим понятие “саркопения” стало включать в себя как снижение мышечной массы, так и/или силы. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей дала определение этому понятию: “Прогрессирующая и общая потеря массы и силы скелетных мышц с повышенным риском развития инвалидности, резкого снижения физической активности и низкого качества жизни” [9]. Синергическое взаимодействие саркопении и ожирения усугубляет течение различных хронических заболеваний среди населения пожилого и старческого возраста и приводит к развитию саркопенического ожирения. В основе развития саркопенического ожирения лежит слияние двух эпидемий XXI века: старения населения и роста распространенности ожирения среди населения планеты. При этом в исследовании Atmis V, et al. (2019) [10] саркопеническое ожирение — отношение рисков (ОР) 5,23 ($p<0,001$), саркопения — ОР 9,26 ($p<0,001$), мужской пол — ОР 2,25 ($p=0,035$), сердечная недостаточность — ОР 3,25 ($p=0,02$) и хроническая обструктивная болезнь легких — ОР 5,16 ($p=0,01$), были независимо связаны со смертностью от всех причин среди пожилого населения.

Остеопения и остеопороз изучены ранее, но определение данных патологических состояний и диагностические критерии были со временем изменены. Остеопороз характеризуется сниженной прочностью костных структур, что приводит к высокому риску переломов и включает уменьшение как костной массы, так и качества кости, в т.ч. геометрию, микроархитектуру и метаболизм кости. В основе остеопении лежит снижение костной массы по сравнению со средними значениями данного показателя среди контрольной группы взрослого населения, которое может быть вызвано рядом хро-

нических заболеваний костных структур [11]. Ранее полагали, что жировая ткань обладает протективным эффектом для костных структур, однако в последующем данная теория была опровергнута, т.к. было обнаружено, что жировая ткань вызывает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как адипонектин, интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и многих других, что приводит к повышенному риску падений, переломов и инвалидизации. В частности, было показано, что избыток жировой ткани накапливается в бедренной кости, вызывая снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) [12]. Таким образом, ожирение приводит к потере костной и мышечной массы, снижению МПК и может выступать в качестве фактора риска развития остеопенического и саркопенического ожирения.

Социальная и клиническая значимость ОСО. В последнее время отмечается повышение распространенности как атеросклероза, так и ОСО, что может быть связано с ростом в популяции лиц с ожирением и увеличением продолжительности жизни населения. Так, в 2000г насчитывалось ~600 млн человек >60 лет, а к 2050г ожидается рост населения пожилого и старческого возраста до 2 млрд [13]. При этом количество исследований, посвященных изучению распространенности синдрома ОСО, до сих пор мало, что обусловлено отсутствием его четких диагностических критериев. Современные методы диагностической визуализации, которые рекомендованы для выявления ОСО, включая двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию, являются наиболее точными, однако используются они, как правило, при клинической манифестации различных проявлений ОСО, а не на этапе активного диагностического поиска. Одним из перспективных направлений в области диагностики синдрома ОСО представляется изучение комбинаций различных биомаркеров сыворотки крови, специфичных для каждой из подвергающихся патологическим изменениям тканей.

По результатам исследования Perna S, et al. (2018) [14], распространенность ОСО была незначительна среди населения и составила 6,79%, при этом в 2017г Szlejf C, et al. [15] утверждали, что ОСО встречается в 19% случаев. В исследовании Kolbaşı EN, et al. (2020) [16] в изучаемой популяции пациентов синдром ОСО был выявлен только у 10,7%. В 2018г опубликованы результаты исследования с участием 1344 женщин в постменопаузальном периоде >50 лет, по данным которого ОСО выявлено у 31,8% ($n=455$) пациенток [17]. В другом клиническом исследовании среди пациентов >65 лет с ранее выставленным диагнозом “остеопороз” синдром ОСО был установлен в 40% ($n=19$) случаев [18]. В одном из последних исследований по изучению распространен-

ности ОСО среди мужского и женского пожилого населения Китая — распространенность данного синдрома составила 10,2% (у мужчин — 15,70%, женщин — 7,9%) [19]. Таким образом, распространенность ОСО, по результатам различных исследований, варьируется в широких пределах.

Взаимное негативное влияние атеросклероза и нарушений минерального обмена костной ткани неоспоримо. Так, доказано достоверное увеличение формирования кальциевых депозитов в коронарных артериях и увеличение риска развития инфаркта миокарда при снижении плотности костной ткани [20]. В одном из исследований, проведенных на выборке больных со стабильной ишемической болезнью сердца, была показана достоверная обратная связь атерокальциноза коронарных и каротидных артерий с МПК ($r=-0,26$; $p=0,029$) [21]. Так, снижение МПК может рассматриваться как независимый предиктор высокого риска развития коронарного атеросклероза, кальцификации коронарных артерий и сердечно-сосудистых событий — ОР 5,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,6-12,0 ($p<0,0001$) [22]. В связи с этим остеопенический синдром в настоящее время рассматривается как высокочувствительный маркер неблагоприятного прогноза для пациентов пожилого и старческого возраста. В ряде клинических исследований установлена широкая распространенность саркопении среди пациентов с ССЗ, в частности, показано ее негативное влияние на выживаемость этой категории больных и частоту внеплановой госпитализации в стационар [23, 24]. Так, в исследовании Brown JC, et al. (2015) [24] показано, что наличие саркопении увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти на 61%. В другом клиническом исследовании саркопении значимо была взаимосвязана с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия — ОР 2,27, 95% ДИ: 1,14-4,48 и ОР 4,13, 95% ДИ: 1,80-9,46 ($p<0,001$), соответственно [23]. Некоторые исследователи утверждают, что саркопении неразрывно связана с патологическим ожирением — маркером метаболического синдрома, который приводит к повышению риска развития различных ССЗ. В одном из популяционных исследований именно при саркопеническом ожирении был обнаружен самый высокий риск сердечно-сосудистой патологии ($p<0,001$) [25]. В связи с этим полагают, что ОСО потенциально может более значимо увеличивать риск смерти пациентов с атеросклерозом по сравнению с остеопенией, саркопенией и ожирением в отдельности. Так, по данным ряда исследований, развитие ОСО связано с риском таких неблагоприятных исходов, как инвалидизация — ОР 2,62, 95% ДИ: 1,28-5,36 [26], и смерть — ОР 2,48, 95% ДИ: 1,18-4,63 [27]. По результатам семилетнего наблюдения за населением старческого возраста с ССЗ,

риск смерти от любой причины был наиболее высоким среди пациентов именно с ОСО — ОР 2,32, 95% ДИ: 1,01-5,43 [28]. Но количество исследований в данной области ограничено, что требует проведения наблюдений на большом объеме выборки.

Системные механизмы развития ОСО и атеросклероза. Изучение проблемы ОСО у больных с ССЗ в последнее время вызвало в научном сообществе споры, касающиеся вопросов единых механизмов, лежащих в основе развития атеросклеротического поражения сосудов и прогрессирующей потери мышечной и костной массы, а также патологического ожирения. Одни ученые полагают, что данные процессы являются независимыми возраст-ассоциированными состояниями, другие утверждают, что в основе их развития лежат общие звенья патогенеза.

Одной из наиболее популярных теорий, которая может стать основой для изучения системных патологических реакций, лежащих в начале развития синдрома ОСО, является теория inflammageing (от англ. “inflammation” — воспаление и “ageing” — старение) — возрастные изменения — результат хронического воспаления, которое наблюдается в организме человека в течение всей жизни, но после 60 лет начинает резко прогрессировать. Итальянский ученый Franceschi С в 2000г предложил данный термин и предположил, что в стареющем организме закономерно формируется провоспалительный статус, характеризующийся высоким уровнем провоспалительных маркеров на клеточном и тканевом уровнях [29]. Возрастные изменения связаны с иммунной дисрегуляцией, на фоне которой повышается уровень циркулирующих провоспалительных маркеров (ИЛ-1, рецепторный антагонист белка ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-18, С-реактивный белок (СРБ), трансформирующий фактор роста- β , ФНО- α и его растворимые рецепторы) даже при отсутствии факторов риска.

Первоначально воспалительная реакция организма является защитным механизмом в раннем, молодом и среднем возрасте, но в пожилом и старческом возрасте равновесие смещается в сторону реализации негативных эффектов воспаления на фоне возрастной полиморбидности [29]. Основной вопрос заключается в том, является ли воспаление маркером биологического старения организма или же непосредственной причиной развития сопутствующей патологии? На наш взгляд, высокий уровень сывороточных и тканевых провоспалительных факторов, выявляемый у пациентов как с атеросклерозом, так и с ОСО, одновременно является и триггером развития ассоциированных патологических состояний, и реактивным маркером основной патологии. Вместе с тем, умеренно выраженный воспалительный ответ организма на патологические факторы, ассоциированный с возрас-

том, обладает и защитными механизмами, и встречается при “здоровом” старении. Вышеописанные роли воспаления не являются взаимоисключающими. На сегодняшний день неоспорима важная роль жировой ткани как активного эндокринного органа, участвующего в секреции различных провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ и СРБ, а также лептина [30]. Жировая ткань, особенно висцеральный жир, продуцирует ~50 различных адипокинов среди множества других секретируемых молекул, которые могут инициировать или ухудшать различные физиологические процессы [31] на фоне слабо выраженного хронического воспаления. Несомненно, что клетки иммунной системы вносят вклад в воспалительную цитокиновую реакцию, но первостепенная роль принадлежит жировой ткани. На фоне прогрессирующего ожирения и увеличения депо висцерального жира, а также гипертрофии адипоцитов с сопутствующей инфильтрацией активированных макрофагов формируется хроническая умеренно выраженная воспалительная микросреда. Развитию патологических изменений со стороны сосудистой стенки способствует дисрегуляция секреторного профиля жировой ткани при висцеральном ожирении, как за счет прямого действия циркулирующих адипокинов и цитокинов, таких как резистин, лептин, ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α , так и за счет косвенного действия через другие системы, включая центральную и периферическую нервную систему. Изменение реактивности сосудов происходит на фоне повышенной выработки провоспалительных адипокинов, что приводит к развитию сосудистой дисфункции за счет утолщения гладкомышечного слоя сосудистой стенки и изменения функции эндотелия, усиления окислительного стресса и повышения жесткости сосудов [32]. Окислительный стресс сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов, таких как хемокины, молекулы адгезии, цитокины. Накопление стареющих клеток в сосудистых стенках и повреждение, возникающее при воспалении эндотелиальных клеток стенок сосудов, вовлечены в развитие атеросклеротических бляшек [29]. Липопротеины низкой плотности проникают в субэндотелиальное пространство, а затем захватываются и накапливаются макрофагами. Впоследствии увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, которые вызывают и поддерживают воспалительную реакцию, потенцирующую прогрессирующее течение атеросклероза, на фоне окислительной модификации липопротеинов низкой плотности и трансформации макрофагов в пенные клетки.

Воспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 активируют остеокласты, в то время как ИЛ-6, также известный как фактор резорбции костей, стимулирует остеокластогенез [33]. Лептин и адипонектин

относятся к адипокинам, модулирующим хроническое воспаление. У лиц с избыточной массой тела или ожирением в сыворотке крови содержится высокий уровень лептина, который способствует развитию воспаления [34], в то время как уровень адипонектина, противовоспалительного цитокина, ниже [35]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что остеокластогенез и резорбция костных структур усиливаются в ответ на повышение воспалительных сигналов на фоне ожирения, которое поддерживает процесс умеренно выраженного хронического воспаления [36]. Несколько ранее проведенных исследований подтверждают наличие системной перекрестной связи между костными, мышечными и жировыми структурами [37, 38] за счет мезенхимальных стволовых клеток, которые дают начало различным типам клеток, включая миоциты, адипоциты и остеобласты, в зависимости от влияния факторов роста и состояния окружающей микросреды. В основе развития данного патофизиологического процесса также лежит воспаление, которое приводит к активации системной передачи сигналов адипокинов [37].

Взаимосвязь между ожирением и остеопорозом представляет собой U-образную кривую, т.к. риску может быть подвержено как пожилое население с недостаточным весом, так и население среднего возраста с избыточной массой тела. Авторы нескольких исследований считают, что существует тонкая грань, миновав которую, ожирение перестает быть полезным для костных структур и начинает оказывать неблагоприятное воздействие. В исследовании Liu P-Y, et al. (2014) [39], проведенном с участием здоровых женщин, процент жира в организме >33% отрицательно коррелировал с МПК в нескольких участках скелета. Таким образом, ожирение не всегда играет роль защитного фактора остеопороза или саркопении, особенно у пожилого населения [3, 39]. На фоне повышения уровня лептина снижается окисление жирных кислот в мышечной ткани, что способствует эктопическому отложению жира в мышцах, печени, эпикардальном и периваскулярном жировых депо. При этом гипертрофированные адипоциты продуцируют свободные жирные кислоты, которые накапливаются внутри- и внеклеточно в поперечнополосатой мускулатуре и способствуют развитию митохондриальной дисфункции и увеличению продукции активных форм кислорода. Способность жировых клеток хранить жирные кислоты и вызывать избыток жира в мышечной ткани, где в норме они хранятся в форме триглицеридов, может быть утрачена на фоне большого количества преадипоцитов с нарушенной функцией у пациентов пожилого и старческого возраста. Но в качестве буферной емкости триглицеридов мышечная ткань имеет довольно низкий резерв, в связи с чем образуются токсичные

продукты деградации липидов на фоне альтернативного неокислительного пути избытка липидов, вызывая органоспецифические реакции, которые приводят к апоптозу миоцитов [40].

Таким образом, старение организма сопровождается развитием системного умеренно выраженного хронического воспаления, на фоне которого запускаются процессы развития ОСО и атеросклероза [36]. При этом избыточное ожирение усиливает воспаление и адипогенные сигналы, а костная и мышечная ткань подвергаются разрушению. В конечном итоге на фоне умеренно выраженного хронического воспаления костная и мышечная масса уменьшается, а гипертрофия адипоцитов увеличивается. Как следствие, избыточно образуется жировая ткань, а костная и мышечная ткань продолжают уменьшаться. Как было подробно описано ранее, повышенная экспрессия провоспалительных адипокинов способствует развитию сосудистой дисфункции [32]. Таким образом, воспаление, с одной стороны, опосредованно снижает перфузию мышечных и костных структур, приводя к развитию остеосаркопии, с другой — нарушает дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников, в результате чего происходит повреждение сосудистой стенки и прогрессирование атеросклероза. Для системных патологических реакций, лежащих в основе развития атеросклероза

и ОСО, характерен единый комплекс провоспалительных биомаркеров. При этом воспалительные факторы продуцируются стареющими клетками на грани апоптоза. Имеются указания на взаимосвязь между накоплением стареющих клеток и основными компонентами ОСО и атеросклероза. Так, в возникновении и прогрессирующем течении атеросклероза играет ключевую роль именно накопление стареющих клеток в сосудистых стенках [29], что в свою очередь формирует замкнутый патологический процесс.

Результаты различных исследований позволяют рассматривать ОСО и атеросклеротические изменения как единое звено сердечно-сосудистого континуума. Нивелирование отрицательного влияния хронического воспаления на организм человека должно рассматриваться в качестве ключевого механизма в лечении ОСО и атеросклероза [41]. Эффективная профилактика как атеросклероза, так и ОСО у пациентов пожилого и старческого возраста, основанная на знании общих патогенетических механизмов формирования данных патологических состояний, должна быть одним из важных направлений современного здравоохранения.

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

Литература/References

1. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795-808. doi:10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
2. Motyer R, Asadi H, Thornton J, et al. Current evidence for endovascular therapy in stroke and remaining uncertainties. *J Intern Med*. 2018;293:2-15. doi:10.1111/joim.12653.
3. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, et al. Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res. Rev*. 2014;15:51-60. doi:10.1016/j.arr.2014.02.007.
4. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, et al. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(2):218-42. doi:10.1016/j.berh.2017.11.007.
5. Sasaki KI, Kakuma T, Sasaki M, et al. The prevalence of sarcopenia and subtypes in cardiovascular diseases, and a new diagnostic approach. *J Cardiol*. 2020;76(3):266-72. doi:10.1016/j.jjcc.2020.03.004.
6. Administration for Community Living Aging Statistics. <https://acl.gov/about-acl/administration-aging> (15 сентября 2021).
7. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-33. doi:10.1093/ajcn/50.5.1231.
8. Heber D, Ingles S, Ashley JM, et al. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3):472-77. doi:10.1093/ajcn/64.3.472S.
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-23. doi:10.1093/ageing/afq034.
10. Atmis V, Yalcin A, Silay K, et al. The relationship between all-cause mortality sarcopenia and sarcopenic obesity among hospitalized older people. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(11):1563-72. doi:10.1007/s40520-019-01277-5.
11. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. International Society for Clinical Densitometry. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3651-55. doi:10.1210/jc.2004-0124.
12. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023.
13. Pasca LA, Dogaru G, Donca V. Sarcopenia: diagnosis, stages and treatment. *Balneo Research Journal*. 2015;6(1):32-5. doi:10.12680/balneo.2015.1082.
14. Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, et al. Osteosarcopenic Visceral Obesity and Osteosarcopenic Subcutaneous Obesity, Two New Phenotypes of Sarcopenia: Prevalence, Metabolic Profile, and Risk Factors. *J Aging Res*. 2018;16:2018:6147426. doi:10.1155/2018/6147426.
15. Szlejf C, Parra-Rodríguez L, Rosas-Carrasco O. Osteosarcopenic Obesity: Prevalence and Relation With Frailty and Physical Performance in Middle-Aged and Older Women. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(8):733.e1-e5. doi:10.1016/j.jamda.2017.02.023.
16. Kolbaşı EN, Demirdağ F. Prevalence of osteosarcopenic obesity in community-dwelling older adults: a cross-sectional retrospective study. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):166. doi:10.1007/s11657-020-00829-x.
17. Park S, Na W, Sohn C. Relationship between osteosarcopenic obesity and dietary inflammatory index in postmenopausal Korean women: 2009 to 2011 Korea National Health and Nutrition

- Examination Surveys. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;63(3):211-6. doi:10.3164/jcbn.18-10.
18. Keramidaki K, Tsagari A, Hiona M, et al. Osteosarcopenic obesity, the coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity and consequences in the quality of life in older adults ≥65 years-old in Greece. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2019;4(4):91-101. doi:10.22540/JFSF-04-091.
19. Ma Y, Zhang W, Han P, et al. Osteosarcopenic Obesity Associated with Poor Physical Performance in the Elderly Chinese Community. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1343-52. doi:10.2147/CIA.S257739.
20. Broussard DL, Magnus JH. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt).* 2008;17(3):479-90. doi:10.1089/jwh.2007.0593.
21. Kokov AN, Masenko VL, Tarasov RS, et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;3:65-70. (In Russ.) Кокков А.Н., Масенко В.Л., Тарасов Р.С. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2014;3:65-70.
22. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912-20. doi:10.1359/JBMR.050711.
23. Han P, Yu H, Ma Y, et al. The increased risk of sarcopenia in patients with cardiovascular risk factors in Suburb-Dwelling older Chinese using the AWGS definition. *Sci Rep.* 2017;7:9592. doi:10.1038/s41598-017-08488-8.
24. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;7:290-98. doi:10.1002/jcsm.12073.
25. Byeon CH, Kang KY, Kang SH, et al. Sarcopenia is associated with Framingham risk score in the Korean population: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2011. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(4):366-72. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.007.
26. Dos Santos VR, Gobbo LA. Physical activity is associated with functional capacity of older women with osteosarcopenic obesity: 24-month prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):912-9. doi:10.1038/s41430-019-0505-y.
27. Salech F, Marquez C, Lera L, et al. Osteosarcopenia Predicts Falls, Fractures, and Mortality in Chilean Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;10:1525-8610(20)30657-5. doi:10.1016/j.jamda.2020.07.032.
28. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study. *Age Ageing.* 2013;42(2):203-9. doi:10.1093/ageing/afs194.
29. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and 'garb-aging'. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017;28(3):199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.
30. Jafari Nasabian P, Chi Y-C, Ilich JZ. Adipokines as mediators of bone density in overweight/obese postmenopausal women after 6-month weight loss program. *FASEB J.* 2015;29(1):738. doi:10.1096/fasebj.29.1_supplement.738.4.
31. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):64-73. doi:10.1210/jc.2008-1613.
32. Haybar H, Shahabi S, Rezaeeyan H, et al. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2019;19(1):13-22. doi:10.1007/s12012-018-9493-8.
33. Krisher T, Bar-Shavit Z. Regulation of osteoclastogenesis by integrated signals from toll-like receptors. *J Cell Biochem.* 2014;115(12):2146-54. doi:10.1002/jcb.24891.
34. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, et al. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5779-85. doi:10.1210/jc.2005-0780.
35. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000;102(11):1296-301. doi:10.1161/01.cir.102.11.1296.
36. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2014;65(2):139-48. doi:10.2478/10004-1254-65-2014-2541.
37. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, et al. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem.* 2006;98(2):251-66. doi:10.1002/jcb.20777.
38. Lang TF. The bone-muscle relationship in men and women. *J Osteoporos.* 2011;702735. doi:10.4061/2011/702735.
39. Liu PY, Ilich JZ, Brummel-Smith K, et al. New insight into fat, muscle and bone relationship in women: determining the threshold at which body fat assumes negative relationship with bone mineral density. *Int J Prev Med.* 2014;5(11):1452-63.
40. Shimabukuro M. Leptin resistance and lipolysis of white adipose tissue: an implication to ectopic fat disposition and its consequences. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:1088-9. doi:10.5551/jat.ED083.
41. Tsybulkin NA, Tuxvatullina GV, Tsybulkina VN, et al. Inflammatory mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis. *Practical medicine.* 2016;4(96):165-9. (In Russ.) Цибулькин Н.А., Тухватулина Г.В., Цибулькина В.Н. и др. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Практическая медицина.* 2016;4(96):165-9.

Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами

Бубнова М. Г.¹, Аронов Д. М.¹, Сприкут А. А.², Станкевич Д. И.², Поддубская Е. А.¹, Персиянова-Дуброва А. Л.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; ²МБУЗ Городская клиническая больница № 2. Челябинск, Россия

В обзоре обсуждаются вопросы подготовки пациентов к операциям на сердце и других органов. Рассматривается важность введения нового этапа медицинской и кардиологической реабилитации — преабилитации. Представляются результаты рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвященных оценке эффективности респираторных техник и физических тренировок на этапе преабилитации. Особое внимание уделяется вовлечению в программы преабилитации пациентов перед планируемой операцией коронарного шунтирования. Обсуждаются методологические проблемы, возникающие при разработке преабилитационных программ.

Ключевые слова: преабилитация, кардиореабилитация, коронарное шунтирование, физические тренировки, предоперационная подготовка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/07-2021

Рецензия получена 04/08-2021

Принята к публикации 11/08-2021



Для цитирования: Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Сприкут А. А., Станкевич Д. И., Поддубская Е. А., Персиянова-Дуброва А. Л. Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2998. doi:10.15829/1728-8800-2021-2998

Prehabilitation as an important stage before cardiac surgery

Bubnova M. G.¹, Aronov D. M.¹, Sprikut A. A.², Stankevich D. I.², Poddubskaya E. A.¹, Persyanova-Dubrova A. L.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²City Clinical Hospital № 2. Chelyabinsk, Russia

The review discusses the preparation of patients for surgery on the heart and other organs. We considered the importance of introducing a new stage of medical and cardiology rehabilitation — prehabilitation. The results of randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses evaluating the effectiveness of respiratory techniques and physical training during the prehabilitation are presented. Particular attention is paid to the involvement of patients in prehabilitation programs before the elective coronary artery bypass grafting. Methodological problems arising in the development of prehabilitation programs are discussed.

Keywords: prehabilitation, cardiac rehabilitation, coronary artery bypass grafting, physical training, preoperative preparation.

Relationships and Activities: none.

Bubnova M. G. * ORCID: 0000-0003-2250-5942, Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Sprikut A. A. ORCID: 0000-0003-0875-4205,

Stankevich D. I. ORCID: 0000-0003-0342-539X, Poddubskaya E. A. ORCID: 0000-0002-9155-9189, Persyanova-Dubrova A. L. ORCID: 0000-0002-8508-5327.

*Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Received: 15/07-2021

Revision Received: 04/08-2021

Accepted: 11/08-2021

For citation: Bubnova M. G., Aronov D. M., Sprikut A. A., Stankevich D. I., Poddubskaya E. A., Persyanova-Dubrova A. L. Prehabilitation as an important stage before cardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2998. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2998

ДИ — доверительный интервал, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, КР — кардиореабилитация, КШ — коронарное шунтирование, МПК — максимальное потребление кислорода, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФТ — физические тренировки.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (903) 752-21-86

[Бубнова М. Г. * — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Сприкут А. А. — к.м.н., зав. отделением кардиореабилитации, ORCID: 0000-0003-0875-4205, Станкевич Д. И. — кардиолог отделения кардиореабилитации, ORCID: 0000-0003-0342-539X, Поддубская Е. А. — к.м.н., ученый секретарь, ORCID: 0000-0002-9155-9189, Персиянова-Дуброва А. Л. — к.м.н., с.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8508-5327].

Введение

В настоящее время число проводимых плановых вмешательств по прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжает неуклонно расти [1]. Несмотря на улучшение техники выполнения операции коронарного шунтирования (КШ) и увеличение количества операций без искусственного кровообращения (ИК), сохраняется высокий риск развития интра- и послеоперационных осложнений. Возможные осложнения периоперационного периода (особенно в условиях ИК) — это развитие инфаркта миокарда и сердечной недостаточности вследствие ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, болевой синдром, нарушения в грудном отделе позвоночника и реберно-позвоночных суставах, особенности заживления раны грудины, постфлебэктомический синдром, послеоперационная периферическая нейропатия [2].

Клинический успех реваскуляризации миокарда при КШ во многом зависит от тактики правильного ведения пациента, вовлечения его в комплексные программы кардиореабилитации (КР) и вторичной профилактики. Современные программы КР основаны на мультидисциплинарном подходе и включают пять основных компонентов: медикаментозный, физический, психологический, образовательный и социальный [3]. В России в настоящее время идет процесс создания трехэтапной системы КР, хотя и медленными темпами. Эта система предусматривает несколько этапов: первый — госпитальный этап КР в кардиологическом/кардиохирургическом стационарном отделении, второй — ранний стационарный этап КР в условиях специализированного реабилитационного отделения и третий — амбулаторный этап КР в условиях поликлиники [4].

Значительно меньше внимания уделяется предоперационной подготовке пациентов, т.е. преабилитации. Преабилитация — пока мало признанный этап КР. Ее осуществление возможно в рамках стационарного или амбулаторного отделения медицинской реабилитации. Преабилитация направлена на повышение функциональных возможностей пациента перед операцией с целью улучшения послеоперационных результатов [5].

Кардиохирургическая операция, как правило, планируется за месяцы вперед. В “период ожидания” пациентам советуют избегать стрессовых ситуаций и физических нагрузок. Как следствие, снижение физической работоспособности, что существенно замедляет процесс восстановления пациента в послеоперационный период. Изменить такую ситуацию можно, если уже на этапе до операции проводить реабилитационные вмешательства. Например, назначить специальный короткий курс дыхательных упражнений и аэробных физи-

ческих тренировок (ФТ) в щадящем режиме, обучить пациентов принципам здорового образа жизни, коррекции кардиоваскулярных факторов риска и особенностям поведения в послеоперационном периоде, предоставить квалифицированную психологическую поддержку с целью адаптации к условиям раннего послеоперационного периода [6]. Доказательная база эффективности преабилитационного этапа в различных областях медицины постепенно увеличивается. Очевидным становится тот факт, что предоперационная подготовка пациента — важный этап КР, обеспечивающий благоприятное течение раннего послеоперационного периода, а, возможно, и улучшение более отдаленных исходов.

Цель обзора — систематизация накопленных знаний в области преабилитации и критический анализ результатов выполненных исследований, изучающих эффективность преабилитационного вмешательства перед кардиохирургическими операциями.

Материал и методы

Поиск публикаций на русском и английском языке проводился в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам (на русском и английском языках): хирургическое лечение, КШ, преабилитация, кардиореабилитация, ФТ, предоперационная подготовка; surgery, surgical procedures, cardiac surgery, coronary artery bypass, preoperative exercise, exercise therapy, physical training, physical therapy, preoperative care, prehabilitation, rehabilitation, postoperative outcomes.

В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полный текст в доступе. Поиск ограничивался исследованиями с участием лиц обоих полов >18 лет любой этнической группы и составил 35 лет, но предпочтения отдавалось современным источникам. Проанализировано 114 источников литературы, из них 70 источников исключены, поскольку в них характер преабилитационного вмешательства не был подробно описан или результаты не были получены в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ). Дата последнего поиска — 20 января 2021г.

История вопроса

Первая статья о преабилитации “Преабилитация, реабилитация и “отсрочка” в армии” была опубликована в 1946г и рассказывала о непригодных к службе из-за плохой физической и психической подготовки новобранцев, поступивших на военную службу в период Второй мировой войны, а также о том, как в течение 2-х мес. эти новобранцы с помощью специальных образовательных, физических и психологических программ были “преобразованы” в готовых к военной службе новобранцев [7]. Из 12 тыс. мужчин, прошедших через комплексную преабилитацию, >85% улучшили свои физические способности.

В 80-е годы прошлого века публиковались статьи о преабилитации в спортивной медицине, в кото-

рых преабилитация рассматривалась как средство эффективной профилактики травм у спортсменов [8]. С конца 90-х годов прошлого века интерес к преабилитации, как к средству улучшения течения раннего периода после хирургических вмешательств (в основном, у онкологических больных, в области абдоминальной хирургии и травматологии), заметно вырос. С начала 2000-х годов появляются первые систематические обзоры и метаанализы, цель которых — обобщить накопленные результаты по эффективности предоперационной подготовки в разных областях медицины.

Один из ранних метаанализов (n=1245), посвященных преабилитации, был опубликован в 2011г, в него вошли результаты 12 РКИ [9]. Занятия лечебной гимнастикой с упражнениями, тренирующими инспираторные дыхательные мышцы, в период подготовки пациентов к операциям на сердце или брюшной полости уменьшали количество постоперационных осложнений и срок госпитализации. Это позволило авторам заключить, что физические и дыхательные упражнения до планируемой операции следует рассматривать как стандартную предоперационную помощь.

Систематический обзор с метаанализом Santa Mina D, et al. (2014) включал 21 РКИ с участием 1371 пациентов, перенесших ортопедическую, абдоминальную, торакальную или кардиологическую операции [10]. ФТ в виде аэробной и/или силовой физических нагрузок до операции выполнялись амбулаторно в лечебном учреждении или дома; медиана продолжительности тренировок составила 6 нед. В результате уменьшилась частота осложнений и выраженность болевого синдрома после операции, а также сократился период пребывания пациента в стационаре. Нежелательные явления встречались только в 0,5% случаев, что свидетельствовало о безопасности физических упражнений в предоперационный период.

Метаанализ Garcia R, et al. (2016) 15 РКИ в когорте пациентов с раком легких, прошедших курс дыхательных упражнений до операции, установил положительные послеоперационные изменения (относительно группы контроля): увеличение объема форсированного выдоха за 1 с (стандартизованная средняя разница (SMD) составляла +0,27 л; 95% доверительный (ДИ): 0,11-0,42) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (SMD +0,38 л; 95% ДИ: 0,14-0,63); сокращение срока пребывания пациента в стационаре (средняя разница — 4,83 дней; 95% ДИ: от -5,90 до -3,76), снижение относительного риска осложнений (0,45; 95% ДИ: 0,28-0,73) [11]. По данным 4-х РКИ из этого метаанализа у пациентов, прошедших преабилитацию, отмечалось достоверное увеличение (более чем на 42 м) пройденной дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) после операции.

В ряде РКИ не удалось показать позитивного влияния преабилитации на физическую работоспособность после операции [12, 13]. Среди причин такого результата чаще называют недостаточную интенсивность применяемых ФТ на этапе до операции и их непродолжительность (в большинстве РКИ время ожидания операции составляло ~2 нед.).

С этих позиций интересен опыт применения на этапе преабилитации высокоинтенсивных интервальных ФТ. Blackwell JEM, et al. (2020) в рамках РКИ изучали влияние 4-недельного курса высокоинтенсивной (>85% от прогнозируемой максимальной частоты сердечных сокращений) интервальной ФТ на показатели кардиореспираторной системы перед плановой урологической операцией у онкологических больных (n=40) [14]. Во время выполнения предоперационных тренировок неблагоприятные явления не регистрировались. У пациентов, прошедших преабилитацию, после операции, по данным нагрузочной пробы, отмечался рост максимального потребления кислорода (МПК) (на +2,26 мл/кг/мин; 95% ДИ: 1,25-3,26), снижение уровней систолического (на 8,2 мм рт.ст.; 95% ДИ: от -16,09 до -0,29) и диастолического (на 6,47 мм рт.ст.; 95% ДИ: от -12,56 до -0,38) артериального давления.

Несмотря на продемонстрированную эффективность программы преабилитации, многие исследователи относятся к опубликованным результатам с осторожностью. Основная причина — это ограниченное количества выполненных РКИ по преабилитации и малое количество включенных в них пациентов. В исследованиях часто четко не прописана и методология назначения тренировок. Объединение полученных в РКИ результатов для метаанализа проблематично из-за разнородности исследуемых групп, тренирующих техник, вида предстоящего оперативного вмешательства и отсутствия единых параметров оценки преабилитационного воздействия. Отсутствие унифицированных программ преабилитации и протокола тренировок только усугубляет проблему, затрудняя обобщение результатов, полученных в разных РКИ. Тем не менее, в целом, результаты опубликованных РКИ по предоперационной подготовке пациентов в различных областях медицины свидетельствуют о положительном влиянии преабилитации на сроки пребывания пациента в стационаре, выраженность болевого синдрома и частоту осложнений в послеоперационный период [9-11]. И это нельзя не учитывать при подготовке больных к плановым операциям на сердце или других органов.

Особенности преабилитации перед кардиохирургическими операциями

Операция КШ — один из эффективных методов лечения пациентов с коронарным атеросклерозом и осложненными формами ИБС. Известно, что между принятием решения о проведении плановой операции и самой операцией может пройти несколько

ко недель. К сожалению, в большинстве случаев, это время используется для формального сбора необходимых анализов и осмотра пациента разными специалистами. В то же время, период “ожидания операции” является стрессовой ситуацией для пациента, вызывает у него тревогу, депрессию, существенно ограничивает физическую активность из-за боязни развития “сердечных” симптомов.

Программы преабилитации обычно направлены на поддержание и улучшение физической работоспособности, повышение силы и выносливости скелетных и дыхательных мышц, нивелирование симптомов тревоги и депрессии, преодоление стресса. Повышение силы дыхательных мышц способствует более эффективной вентиляции легких, улучшению оксигенации и облегчению мобилизации секрета. Преабилитация содействует процессам физиологической адаптации, приводящим к лучшей переносимости хирургического вмешательства и снижению послеоперационных осложнений. Известно, что частота послеоперационных осложнений обратно пропорциональна кардиореспираторной способности человека [15]. Показано, что у физически активных и подготовленных пациентов реже встречаются периоперационные осложнения и чаще определяется лучший прогноз [15-18].

Программа преабилитации пациентов, планируемых на операцию КШ, обычно включает [6]:

- информационную и психологическую подготовку: обучение и адаптацию пациента к условиям раннего послеоперационного периода; обучение специальным техникам дыхания (методике продуктивного кашля); оптимальным методам изменения положения тела в кровати; техникам преодоления тревоги и стресса; особенностям питания;
- тренировку силы и выносливости дыхательной мускулатуры (в первую очередь, инспираторных мышц) посредством применения комплексов дыхательных (статических и динамических) упражнений; устройств, контролирующих усилия дыхательной мускулатуры (посредством спирометров) и достижение заданных пределов (с помощью побудительной спирометрии); дыхательных тренажеров, создающих дополнительное сопротивление на вдохе и выдохе, для усиления нагрузки на дыхательные мышцы;
- кинезиологические упражнения: дозированную физическую (активную, активно-пассивную и пассивную) нагрузку на скелетную мускулатуру;
- предоперационные аэробные ФТ.

При операциях КШ одной из причин смерти и осложнений является периоперационный инфаркт миокарда. Его частота может достигать 30% от общего числа вмешательств [19]. Частота постинфарктной сократительной дисфункции сердца (миокардиального станнинга) составляет ~45% [20]. Посткардиотомный синдром малого сердечного выброса развивается в 2-6% случаев, при этом

25% пациентов, перенесших изолированное КШ, нуждаются в инотропной поддержке [21]. В этой связи актуальной становится проблема предоперационной органопротекции.

Одним из доступных методов защиты кардиомиоцита от ишемического повреждения является ишемическое прекондиционирование, впервые описанное Murry CE, et al. [22]. В эксперименте показано, что кратковременная ишемия миокарда инициирует каскад биохимических процессов в кардиомиоцитах, активирует внутриклеточные сигнальные системы и приводит к запуску защитных адаптационных механизмов, позволяющих миокарду адаптироваться к последующим эпизодам ишемии и защитить сердце от серьезного ишемического повреждения [23]. Достичь эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с ИБС возможно посредством ФТ.

В исследовании Аргуновой Ю.А. с др. (2018) протокол преабилитации больных, планируемых на КШ в условиях ИК, включал 7-дневный курс контролируемых ФТ интенсивностью 80% от МПК [24]. Каждая тренировка состояла из подготовительного (5 мин), основного (30 мин) и заключительного (5 мин) периодов. Переносимость ФТ была хорошей, осложнений в виде усугубления клиники коронарной и сердечной недостаточности не отмечалось. У пациентов на фоне ФТ до операции (n=20) по сравнению с тем, кто не тренировался (n=18) значительно улучшились показатели перфузии миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технецием (^{99m}Tc) и аденозиновой пробы) в послеоперационном периоде. По мнению авторов, такое протективное действие преабилитации связано с реализацией эффекта ишемического прекондиционирования, достигаемого при ФТ интенсивностью 60-84% от МПК. Это сочеталось с меньшей частотой осложнений (p=0,002) и лучшими показателями психологического здоровья по опроснику SF-36 (Health status survey — The Short Form-36) (p=0,003) на 7-10 сут. после КШ [25]. Через 6 мес. после КШ пациенты, прошедшие преабилитацию, достоверно чаще (в 3,9 раза) прекращали курить и чаще (в 1,8 раза) имели высокую приверженность медикаментозной терапии.

В РКИ Sawatzky JA, et al. (2014) пациенты до операции КШ вовлекались в программу преабилитации, состоящую из образовательных лекций и ФТ высокой интенсивности (но не >85% от МПК при нагрузочном тесте), проводимых 2 раза/нед. на протяжении 4-16 нед. [26]. ФТ состояла из ходьбы, велотренировки, силовых упражнений, упражнений на растягивание мышц; при этом единый протокол тренировок отсутствовал. У тренировавшихся пациентов против невовлеченных в преабилитацию произошло увеличение пройденной дистанции при ТШХ на 13 м (p<0,05) и скорости ходьбы до операции на

27% ($p < 0,05$) и после операции на 33% ($p < 0,05$). Все 100% пациентов, прошедших преабилитацию, продолжали программу КР и после операции (vs 43% пациентов без преабилитации). Недостатком выполненного исследования явилась малое количество включенных в него пациентов ($n=17$).

В РКИ Arthur NM, et al. (2000) было включено 249 пациентов. Часть из них до операции КШ тренировалась с интенсивностью 40-70% от МПК 2 раза/нед. в течение 8 нед. [13]. Это привело (относительно группы контроля) к сокращению длительности пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после операции на 2 ч (95% ДИ: от -1,2 до 16,0; $p=0,038$) и, в целом, в стационаре — на 1 день (95% ДИ: 0,00-1,00; $p=0,002$).

Проведение КШ в условиях ИК может спровоцировать повреждение легких от микроскопических изменений без клинических последствий до молниеносной формы синдрома повышенной проницаемости капилляров с острой дыхательной недостаточностью. Согласно данным разных авторов, ателектаз легких имеет место у 27-95% пациентов, плевральный выпот у 16,6-88% пациентов и паралич диафрагмального нерва у 30-75% пациентов [27].

Нарушение функции легких имеет разные причины, включая стернотомию, плевротомию (для взятия левой внутренней грудной артерии), установку дренажа в плевральную полость и дисфункцию диафрагмального нерва (вследствие применения холодных кардиоплегических растворов). Стернотомия и интраторакальные манипуляции ведут к кратковременному снижению ЖЕЛ на 50-75% [28]. При операции, продолжительностью $>3-4$ ч риск респираторных осложнений очень высокий: частота послеоперационной пневмонии доходит до 40%, тогда как при вмешательстве <2 ч это осложнение развивается реже, в 8% случаев [29]. Наркоз и использование миорелаксантов уменьшают функциональную остаточную емкость легких, что может изменять движения грудной стенки, а также диафрагмы. Диафрагма смещается краниально органами брюшной полости и поток газа преимущественно распределяется среди несдавленных участков легкого, что вызывает несоответствие вентилиционно-перфузионных отношений и содействует развитию гиповентиляции и коллапсу сдавленных участков. Известно, что дисфункция респираторных мышц ведет к снижению жизненной и функциональной остаточной емкости легких и нарушению бронхиального клиренса.

Hulzebos EH, et al. (2006) в рамках РКИ ($n=26$) изучали влияние регулярных тренировок дыхательных мышц на частоту легочных осложнений у пациентов, планируемых на операцию КШ [30]. При подготовке к операции (как минимум, в течение 2 нед.) часть пациентов ($n=14$) вовлекалась в про-

грамму респираторной преабилитации. Пациентов обучали правильному паттерну дыхания, они выполняли ежедневный 20-мин. тренинг инспираторных мышц на тренажере Threshold (с исходным сопротивлением 30% от максимального инспираторного давления, которое в процессе тренировки постепенно увеличивалось до уровня переносимости нагрузки в пределах <5 баллов по модифицированной шкале Борга). Пациенты группы контроля ($n=12$) получали обычную медицинскую помощь с инструкцией по маневрам глубокого дыхания, продуктивному кашлю и ранней мобилизации накануне операции. Респираторная преабилитация хорошо переносилась больными, повышала силу инспираторных мышц уже до операции (на 36%, $p=0,001$), снижала риск послеоперационных легочных осложнений — ателектаза легких (в 1,94 раза, $p=0,05$). Польза от предоперационного тренинга дыхательных мышц для снижения развития легочных осложнений после КШ была подтверждена теми же исследователями, но на большей группе пациентов ($n=279$) высокого риска [31]. У них риск развития легочных осложнений уменьшался на 48% (95% ДИ: 0,30-0,92) и пневмонии на 60% (95% ДИ: 0,19-0,84), а продолжительность госпитализации сократилась на -2,42 дня ($p=0,02$).

О положительном влиянии предоперационного тренинга инспираторных мышц (с интенсивностью 30-40% от максимального инспираторного давления на тренажере Threshold IMT 3 раза/день до операции) на течение послеоперационного периода (частоту осложнений, продолжительность госпитализации, качество жизни больных) сообщали и другие исследователи [32-35].

В рамках РКИ Shakouri SK, et al. (2015) оценивали влияние специально разработанного комплекса лечебной гимнастики (15 занятий длительностью 25 мин) на риск послеоперационных легочных осложнений [36]. Респираторная преабилитация проводилась в течение 2-х нед. перед плановой операцией КШ и состояла из дыхательной гимнастики, упражнений, направленных на укрепление мышц плечевого пояса, растягивание и мобилизацию мышц шейного отдела позвоночника. В преабилитации участвовало 30 пациентов, остальные 30 пациентов вошли в группу контроля. Следует отметить, что после операции пациентам обеих групп выполнялись мануальные техники для санации дыхательных путей, дыхательная гимнастика, упражнения для верхних и нижних конечностей. Авторы констатировали, что предоперационная физическая подготовка улучшала респираторную функцию после операции: увеличились ЖЕЛ, пиковая скорость выдоха и насыщение крови кислородом (сатурация). Тренировавшиеся до операции пациенты меньше времени оставались на механической вентиляции легких — на 6,6 ч (95% ДИ: от -8,84 до

-4,22) и находились в ОРИТ — на 24 ч (0,95% ДИ: от -36,19 до -12,87).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Nardi P, et al. (2019) [37]. 59 пациентов перед кардиохирургической операцией случайным образом распределялись в 3 группы: в группе А (n=19) им проводилась только предоперационная дыхательная гимнастика, в группе В (n=20) — дыхательная гимнастика и аэробные физические упражнения малой интенсивности, в контрольной группе С (n=20) преабилитационных вмешательств не было. В итоге в ранний срок после операции только тренировавшиеся пациенты групп А и В (относительно группы контроля С) продемонстрировали меньшее снижение пройденной дистанции ТШХ (в группе А — на 10,7% и в группе В — на 39,4%) и пиковой скорости выдоха (группе А — на 5,6% и в группе В — на 19,8%) на фоне более высоких цифр парциального давления напряжения кислорода в артериальной крови и сатурации кислорода. Наибольший уровень сатурации кислорода при выписке из стационара фиксировался в группе В на фоне комбинации дыхательной гимнастики с аэробными физическими упражнениями.

В небольшом проспективном исследовании (n=22) авторов Waite J, et al. (2017) у “хрупких” пациентов ≥65 лет, ожидающих операцию КШ или на клапанах сердца, изучалась эффективность домашних ФТ в течение 6 мес. (3 раза/нед.) [38]. Для каждого больного разрабатывалась индивидуальная программа ФТ, состоящая из упражнений на развитие равновесия и силы мышц. Эта программа учитывала степень тяжести заболевания и сопутствующую патологию. Пациентам рекомендовалось вести “дневник упражнений”, регулярно сообщать по телефону о переносимости ФТ и любых нежелательных явлениях, связанных с ними. Для самостоятельного контроля интенсивности домашних ФТ пациенты использовали шкалу Борга. Показано достоверное увеличение дистанции при ТШХ (на 18%, $p=0,0005$), скорости ходьбы (на 21,8%, $p=0,001$), общего количества баллов по “Краткой батарее тестов физического функционирования” — Short Physical Performance Battery Protocol (на 30%, $p=0,0002$) и уменьшение индекса хрупкости — Clinical frailty scale (на 11,6%, $p=0,0003$). Переносимость домашних ФТ была хорошей.

В 2018г Marmelo F, et al. [39] был опубликован систематический обзор и метаанализ, в котором оценивался эффект преабилитации в предупреждении послеоперационных осложнений у пациентов перед плановой операцией на сердце. В метаанализ было включено 8 РКИ, сравнивающих эффективность преабилитации (в 3 РКИ использовались аэробные ФТ, в 5 РКИ — респираторный тренинг) со стандартным подходом. После преабилитации снижался риск послеоперационных осложнений

на 59% (95% ДИ: 0,28-0,62; $p<0,001$) и увеличивалась сила инспираторных мышц — максимальное инспираторное давление — на 34% (95% ДИ: 0,35-0,96; $p<0,001$).

Nerdy АН, et al. (2008) [40] установили, что даже короткий курс преабилитации (в течение 5 дней до операции) с продолжением КР вплоть до выписки из стационара имел благоприятное воздействие на исходы КШ. Преабилитация включала программу физической мобилизации интенсивностью от 2 до 4 метаболических единиц в сочетании с тренировкой дыхательных мышц посредством спирометра и техники дыхания с позитивным давлением на выдохе. Так, у прошедших преабилитацию (n=29) vs группы контроля (n=27) сократились период до экстубации (1054 ± 376 vs 1340 ± 666 мин, $p=0,04$) и длительность пребывания в стационаре после операции ($5,9\pm1,1$ vs $10,3\pm4,6$ дней, $p=0,01$), уменьшился риск развития плевральных эффузий (на 80%, $p=0,03$), ателектазов (на 85%, $p=0,03$), пневмоний (0 vs 7 случаев, $p=0,004$) и фибрилляции предсердий (на 80%, $p=0,03$). Особенностью этого исследования явилось включение в программу преабилитации элементов респираторного тренинга и аэробных физических упражнений. Таких исследований должно быть больше, а их качество должно быть лучше. На это указывают результаты двух систематических обзоров [41, 42].

В систематическом обзоре Yau DKW, et al. (2020) с включением 7 РКИ и 726 пациентов, планируемых на кардиохирургическую операцию, было показано эффективность предоперационной физической подготовки (в виде аэробных тренировок иногда в комбинации с обучением/информированием) от 5 дней до 16 нед. в повышении физической работоспособности и сокращении срока госпитализации [41]. Данные кохрановского систематического обзора Hulzebos ЕН, et al. (2012) [42] также установили сокращение сроков госпитализации (на 3,21 дней) на фоне преабилитации (аэробных упражнений или тренировки дыхательных мышц). В то же время авторы этих двух систематических обзоров отмечают гетерогенность выполненных РКИ, наличие существенных различий в составе, режиме и продолжительности преабилитационных программ, что не позволяет в полной мере продемонстрировать положительные эффекты преабилитации. Это подчеркивает необходимость проведения качественных исследований с точки зрения методологических подходов и выработки единого стандарта предоперационных реабилитационных мероприятий.

Важным аспектом предоперационной подготовки больных является предупреждение развития послеоперационной когнитивной дисфункции, частота которой может достигать до 60% в раннем послеоперационном периоде [43]. Реабилитационные

мероприятия до операции с целью профилактики когнитивного дефицита, а также повышение информированности пациента о своей болезни будут положительно влиять на процесс его восстановления после операции [44].

Заключение

Выполненные к настоящему времени РКИ указывают на перспективность развития нового этапа КР — “преабилитации”. Комбинация программ преабилитации с послеоперационной КР может реально сократить срок пребывания пациента в ОРИТ

и период госпитализации, содействовать снижению количества пери- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность психологической травмы, связанной с операцией, восстанавливать респираторную функцию, повышать переносимость физических нагрузок в послеоперационный период и приверженность лечению, а, главное, улучшить долгосрочный прогноз.

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

Литература/References

1. Bokeriya LA. Serdechno-sosudistaya khirurgiya-2019. M.: Bakoulev SCCS RAMS, 2020. 294 p. (In Russ.) Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2019. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2020. 294 с. ISBN: 978-5-7982-0367-3.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Aronov DM, Bubnova MG, Boytsov SA, et al. Organizational issues of cardiorehabilitation service in Russia. The results of Pilot project “Development of rehabilitation system of cardiovascular patients in medical institutions of Russian Federation entities”. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(6):4-12. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Бойцов С.А. и др. Организационные вопросы кардиореабилитационной службы в России. Результаты Пилотного Проекта “Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):4-12. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-4-12.
4. Aronov DM, Bubnova MG. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2013;(4):14-22. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. Российский кардиологический журнал. 2013;(4):14-22. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-14-22.
5. Ditmyer MM, Topp R, Pifer M. Prehabilitation in preparation for orthopaedic surgery. Orthop Nurs. 2002;21:43-51. doi:10.1097/00006416-200209000-00008.
6. Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention Cardiosomatics. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. CardioСоматика. 2016;7(3-4):5-71.
7. Prehabilitation, rehabilitation, and revocation in the Army. Br Med J. 1946;1:192-7. PMID:20989832.
8. Banugo P, Amoako D. Prehabilitation. BJA Educ. 2017;17:401-5. doi:10.1093/bjaed/mkx032.
9. Valkenet K, van de Port IG, Dronkers JJ, et al. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. Clin Rehabil. 2011;25(2):99-111. doi:10.1177/026921551038083.
10. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy. 2014;100(3):196-207. doi:10.1016/j.physio.2013.08.008.
11. Garcia R, Yáñez Brageb M, Moolhuysenc E, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc. Thorac Surg. 2016;23:486-97. doi:10.1093/icvts/ivw152.
12. Coats V, Maltais F, Simard S, et al. Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. Can Respir J. 2013;20(2):e10-6. doi:10.1155/2013/291059.
13. Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, et al. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;133(4):253-62. doi:10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00007.
14. Blackwell JEM, Doleman B, Boereboom CL, et al. High-intensity interval training produces a significant improvement in fitness in less than 31 days before surgery for urological cancer: a randomized control trial. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(4):696-704. doi:10.1038/s41391-020-0219-1.
15. Smith JL, Verrill TA, Boura JA, et al. Effect of cardiorespiratory fitness on short-term morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 2013;112(8):1104-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.057.
16. Kehler DS, Stammers AN, Horne D, et al. Impact of preoperative physical activity and depressive symptoms on post-cardiac surgical outcomes. PLoS One. 2019;14(2):e0213324. doi:10.1371/journal.pone.0213324.
17. Cook JW, Pierson LM, Herbert WG, et al. The influence of patient strength, aerobic capacity and body composition upon outcomes after coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg. 2001;49(2):89-93. doi:10.1055/s-2001-11703.
18. Fu L, Zhang Y, Shao B, et al. Perioperative poor grip strength recovery is associated with 30-day complication rate after cardiac surgery discharge in middle-aged and older adults — a prospective observational study. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):266. doi:10.1186/s12872-019-1241-x.
19. Yau JM, Alexander JH, Hafley G, et al. PREVENT IV Investigators. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from Project of Ex-vivo Vein graft ENGINEERING via Transfection [PREVENT] IV). Am J Cardiol. 2008;102(5):546-51. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.069.

20. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical care*. 2010;14(2):201. doi:10.1186/cc8153.
21. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009;102(2):198-204. doi:10.1093/bja/aen367.
22. 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.
23. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):96-103. (In Russ.) Лупанов В. П., Максименко А. В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):96-103.
24. Argunova YuA, Korotkevich AA, Pomeshkina SA, et al. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russ J Cardiol*. 2018;(6):159-165. (In Russ.) Аргунова Ю. А., Короткевич А. А., Помешкина С. А. и др. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):159-165. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.
25. Argunova YA, Pomeshkina SA, Inozemtseva AA, et al. Clinical efficiency of prehabilitation program in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4S):15-23. (In Russ.) Аргунова Ю. А., Помешкина С. А., Иноземцева А. А. и др. Клиническая эффективность преабилитации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(4S):15-23. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-4S-15-23.
26. Sawatzky JA, Kehler DS, Ready AE, et al. Prehabilitation program for elective coronary artery bypass graft surgery patients: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014;28(7):648657. doi:10.1177/0269215513516475.
27. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*. 2004;13(5):384-93.
28. Medresova AT, Lukashkin MA, Goluhova EZ, et al. Postoperative pulmonary complications in patients undergoing cardiac surgery. *Kreativnaja kardiologija*. 2010;1:5-16. (In Russ) Медресова А. Т., Лукашкин М. А., Голухова Е. З. и др. Послеоперационные легочные осложнения у кардиохирургических пациентов. Креативная кардиология. 2010;1:5-16.
29. Vlasova JeE, Komlev AE, Vasil'ev VP, et al. Express-hospital rehabilitation after coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Kardiologicheskij vestnik*. 2009;1:33-9. (In Russ). Власова Э. Е., Комлев А. Е., Васильев В. П. и др. Ускоренная госпитальная реабилитация после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. Кардиологический вестник. 2009;1:33-9.
30. Hulzebos EH, van Meeteren NL, van den Buijs BJ, et al. Feasibility of preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing coronary artery bypass surgery with a high risk of postoperative pulmonary complications: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2006;20(11):949-59. doi:10.1177/0269215506070691.
31. Hulzebos EH, Helders PJ, Favié NJ, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;18;296(15):1851-7. doi:10.1001/jama.296.15.1851.
32. Ferreira PE, Rodrigues AJ, Evora PR. Effects of an inspiratory muscle rehabilitation program in the postoperative period of cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):275-82. English, Portuguese, Spanish. doi:10.1590/s0066-782x2009000400005.
33. Savci S, Degirmenci B, Saglam M, et al. Short-term effects of inspiratory muscle training in coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Scand Cardiovasc J*. 2011;45(5):286-93. doi:10.3109/14017431.2011.595820.
34. Sobrinho MT, Guirado GN, Silva MA. Preoperative therapy restores ventilatory parameters and reduces length of stay in patients undergoing myocardial revascularization. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(2):221-8. doi:10.5935/1678-9741.20140021.
35. Valkenet K, Trappenburg JCA, Hulzebos EH, et al. Effects of a pre-operative home-based inspiratory muscle training programme on perceived health-related quality of life in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Physiotherapy*. 2017;103(3):276-82. doi:10.1016/j.physio.2016.02.007.
36. Shakouri SK, Salekzamani Y, Taghizadeh A, et al. Effect of Respiratory Rehabilitation Before Open Cardiac Surgery on Respiratory Function: A Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7(1):13-7. doi:10.15171/jcvtr.2015.03.
37. Nardi P, Pellegrino A, Pisano C, et al. The effect of preoperative respiratory physiotherapy and motor exercise in patients undergoing elective cardiac surgery: short-term results. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2019;16(2):81-7. doi:10.5114/kitp.2019.86360.
38. Waite I, Deshpande R, Baghai M, et al. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):91. doi:10.1186/s13019-017-0655-8.
39. Marmelo F, Rocha V, Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(4):404-17. doi:10.1177/2047487317752373.
40. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(9):714-9. doi:10.1097/PHM.0b013e3181839152.
41. Yau DKW, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A. Effect of preparative rehabilitation on recovery after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;14:S1877-0657(20)30105-6. doi:10.1016/j.rehab.2020.03.014.
42. Hulzebos EH, Smit Y, Helders PP, van Meeteren NL. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD010118. doi:10.1002/14651858.CD010118.pub2.
43. Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*. 2016;71(Suppl 1):58-63. doi:10.1111/anae.13308.
44. Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, et al. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res*. 2010;68(6):553-60. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.10.004.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть II: детский и подростковый периоды

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

В последние годы исследователи всё чаще отмечают, что на развитие и здоровье сердечно-сосудистой системы влияют как традиционные факторы риска (ФР), так и другие детерминанты, входящие в состав экспосомы человека — совокупности факторов внешней и внутренней среды, влияющих на генетику и эпигенетику, в результате чего, в конечном итоге, формируется тот или иной (более или менее здоровый) фенотип. Компоненты экспосомы оказывают непрерывное воздействие на протяжении всех периодов жизни человека. Многие ФР обладают накопительным эффектом, в связи с чем профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) важно начинать как можно в более раннем возрасте. Целью обзора является рассмотрение различных аспектов профилактики ССЗ в детском и подростковом периодах. Данные периоды являются критически важными для формирования большинства поведенческих привычек, которые в дальнейшем сохраняются на протяжении жизни. Первостепенную роль в приобщении детей и подростков к ведению здорового образа жизни играет позитивный пример родителей и ближайшего окружения. Целенаправленные программы в детских садах и школах, посвященные повышению грамотности в вопросах здоровья, раннее выявление и своевременная коррекция классических и неклассических ФР ССЗ, диагностика генетически обусловленных заболеваний с преимущественным поражением сердца и сосудов, профилактика внезапной сердечной смерти при наличии повышенного риска ее развития также являются важными методами профилактики ССЗ в детском и подростковом периодах. Большое значение имеют меры популяционной

профилактики, включающие контроль за рекламой и информацией в медиа-ресурсах, законодательные запреты продажи алкоголя, никотин-содержащих продуктов, формирование инфраструктуры для ведения здорового образа жизни.

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, экспосомы, здоровый образ жизни, дети, подростки, генетический скрининг, наследственные заболевания, психосоциальные факторы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/04-2021

Рецензия получена 08/05-2021

Принята к публикации 09/07-2021



Для цитирования: Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть II: детский и подростковый периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2896. doi:10.15829/1728-8800-2021-2896 

Данные о предыдущей публикации: Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть I: пренатальный, пренатальный и грудной периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2647. doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

Life-long prevention of cardiovascular disease. Part II: childhood and adolescence

Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.

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

In recent years, researchers have increasingly noted that the development and health of cardiovascular system is influenced by both traditional risk factors (RF) and other determinants of human exposome — a combination of factors of the external and internal environment that affect genetics and epigenetics, as a result of which, one or another (more or less healthy) phenotype is formed. Exposome components have a continuous effect throughout all periods of life. Many RFs have a cumulative effect, and therefore it is important to start prevention of cardiovascular diseases (CVDs) as early as possible. The aim of this review was to consider various aspects of CVD prevention

in childhood and adolescence. These periods are critical for the development of most behavioral habits, which maintain throughout life. Leading by personal example by parents and the immediate environment plays a paramount role in healthy lifestyle inclusion of children and adolescents. Targeted programs in kindergartens and schools aim at improving health literacy, early detection and timely changing traditional and non-traditional CVD RFs, diagnosis of genetic diseases involving the heart and blood vessels, prevention of sudden cardiac death are also important methods of CVD prevention in childhood and adolescence. Measures of population-based prevention

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sivoksana@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 178-63-58

[Копылова О. В. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Концевая А. В. — д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

are of great importance, including monitoring of advertising and media content, statutory ban of alcohol and tobacco sale, and the formation of healthy lifestyle.

Keywords: prevention, cardiovascular diseases, exposome, healthy lifestyle, children, adolescents, genetic screening, genetic diseases, psychosocial factors.

Relationships and Activities: none.

Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sivoksana@yandex.ru

Received: 28/04-2021

Revision Received: 08/05-2021

Accepted: 09/07-2021

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Life-long prevention of cardiovascular disease. Part II: childhood and adolescence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2896. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2896

Data about the previous publication: Kopylova O. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2647

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НРС — нарушения ритма сердца, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) уносят наибольшее количество жизней в мире и в России, занимая первое место среди всех причин смерти [1, 2]. Исследования последних лет показывают, что на развитие и здоровье сердечно-сосудистой системы влияют как “классические” факторы риска (ФР): курение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, гиподинамия, нерациональное питание и т.п., так и другие, менее изученные детерминанты, являющиеся компонентами экспосомы человека [1, 2]. Понятие экспосомой подразумевает всю совокупность факторов внешней среды (качество воздуха, воды, продуктов питания, уровень образования, доходов, психологическое окружение), а также внутренней среды организма (микробиом, метаболом, протеом и др.), влияющих на генетику и эпигенетику, которые в конечном итоге формируют тот или иной (более или менее здоровый) фенотип [1].

Классические и новые ФР ССЗ оказывают свое воздействие на человека в течение всей его жизни. В связи с этим в настоящее время развивается концепция, подробно изложенная в первой части данного обзора [3], согласно которой мероприятия по профилактике ССЗ имеет смысл проводить на каждом жизненном этапе, а ряд вмешательств могут быть полезны уже до зачатия и даже после смерти человека (*post mortem*), например, при внезапной сердечной смерти (ВСС) для предотвращения ССЗ и их осложнений у родственников [2-4]. Учитывая тот факт, что многие ФР ССЗ имеют накопительный эффект, профилактику ССЗ важно начинать как можно в более раннем возрасте [3, 4]. Для достижения успеха необходимо использование объединенных и взаимодополняющих стратегий: индивидуальной и популяционной профилактики, суммарной оценки вклада всех ФР ССЗ, согласованной политики и межсекторального сотрудничества [2].

Целью данного обзора является рассмотрение различных аспектов профилактики ССЗ в детском и подростковом периодах, когда особое значение приобретают формирование привычек здорового образа жизни (ЗОЖ), раннее выявление и своевременная коррекция классических и новых ФР ССЗ, диагностика генетически обусловленных ССЗ — семейной гиперхолестеринемии (СГХС), наследственных нарушений ритма сердца (НРС) и кардиомиопатий, а также профилактика ВСС при наличии повышенного риска ее развития.

Профилактика в детском возрасте

Под детским возрастом, включающим преддошкольный, дошкольный и младший школьный периоды, подразумевается возраст от 1 до 12 лет. В связи с вышеупомянутым накопительным эффектом ФР ССЗ важно проводить их раннюю оценку и профилактику в первые годы жизни [4]. Также в детском возрасте важным представляется выявление наследственных заболеваний, которые преимущественно поражают сердечно-сосудистую систему — это наследственные дислипидемии, каналопатии, кардиомиопатии, дисплазии соединительной ткани. Существенное значение в профилактике ССЗ у детей имеют как меры индивидуальной профилактики, направленные на работу с каждым отдельным ребенком, так и меры популяционной профилактики, направленные на работу с обществом в целом.

Патологоанатомические исследования продемонстрировали, что признаки развития атеросклероза можно проследить, начиная уже с 2 лет [5]. ФР ССЗ, приобретенные в детском возрасте, ускоряют атеросклеротический процесс и влияют на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [5].

При профилактике ССЗ у детей следует обращать внимание на поведенческие факторы — привычки питания, уровень физической активности

(ФА), время, проводимое за экраном (телевизора, планшета, компьютера, смартфона и т.п.), качество сна; факторы окружающей среды — подверженность пассивному курению, воздействие средового и шумового загрязнения, психологический климат в семье; биологические факторы — наличие или отсутствие ожирения, уровень липидов крови, СД, АГ [5-12].

Период с момента, когда ребенок начинает ходить, до школьного возраста — время формирования основной части личных привычек и когнитивных установок. Большинство из них впоследствии глубоко укореняются, в основном, на подсознательном уровне и затем сопровождают человека на протяжении всей жизни. На этом этапе дети неосознанно впитывают огромное количество информации, у них формируются эмоциональные и когнитивно-поведенческие паттерны [13]. В связи с этим раннее детство является одним из наилучших периодов для формирования ЗОЖ [4, 5, 13]. Привить оптимальные привычки исходно существенно легче и эффективнее в долгосрочной перспективе, чем скорректировать образ жизни в зрелом возрасте [13].

Дети в большинстве случаев перенимают привычки у своих родителей и других близких, в основном копируя их поведение [13]. Поэтому важнейшей стратегией для формирования правильных паттернов поведения детей является ЗОЖ самих родителей и близкого окружения.

В процессе развития в период младшей школы и в подростковом возрасте дети укрепляют свои привычки в отношении здоровья, усвоенные в раннем детстве. Для младших школьников влияние родителей и других близких все еще велико. Обычно в этом возрасте детям интересно вовлекаться во “взрослые” занятия, поэтому совместные с родителями мероприятия по поддержанию здоровья очень важны [13]. Они могут включать совместный активный отдых и досуг (спортивные игры, пешие походы, посещение магазинов и кафе с выбором здоровых продуктов и блюд, деятельность по ведению хозяйства).

К сожалению, в настоящий момент отмечается стремительный рост распространенности ожирения у детей [5, 14]. Исследование COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative, Инициатива по надзору за детским ожирением), проводимое в 21 стране Европы и включившее 636 933 детей, выявило, что распространенность избыточной массы тела у детей 6-9 лет в разных регионах составляет от 11,0 до 25,3%, ожирения (не включая тяжелую степень) — от 4,3 до 18%, ожирения тяжелой степени — от 1 до 5,5% [14]. У взрослых, страдающих ожирением с детского возраста, риск развития СД 2 типа повышен в 5,4 раза, АГ — в 2,7 раза, гиперлипидемии — в 1,8 раза по сравнению с лицами с нормальным

индексом массы тела (ИМТ) [15]. В то же время при своевременном выявлении повышенного ИМТ и его нормализации в детстве риски в дальнейшем сопоставимы с рисками людей с исходно нормальным ИМТ [15].

В последние десятилетия появились данные о генетических предпосылках к развитию ожирения. Обнаружено, что мутации в генах лептина, про-опиомеланокортина, проконвертазы 1, меланокортина приводят к избыточному весу, однако эти мутации редки и большую часть случаев объяснить не могут [5, 16, 17]. В связи с этим получила развитие теория полигенной этиологии ожирения. Разрабатываются генетические шкалы риска, которые могут служить эффективным способом оценки вероятности набора веса у конкретного человека, а также предрасположенности к поведенческим паттернам, таким как бесконтрольные и эмоционально-обусловленные приемы пищи [16]. В исследовании Khera AV, et al. (2019) обнаружено, что разница массы тела у людей с высоким и низким генетическим риском ожирения при рождении минимальна — 0,06 кг ($p=0,02$), однако к 8 годам она составляет уже 3,5 кг ($p<0,0001$), а к 18 годам достигает 12,3 кг ($p<0,0001$) [16]. Определение генетической предрасположенности в раннем детском возрасте может дать ценную информацию для выявления наиболее уязвимых групп и своевременной профилактики ожирения у таких людей.

С самого рождения, в течение всей жизни, наиболее важными факторами, которые в дополнение к генетической предрасположенности влияют на массу тела, являются питание и уровень ФА. Гомеостаз энергетического баланса обладает значительной инерцией. Избыточный вес появляется, когда в течение длительных периодов времени возникает превышение количества приобретенных килокалорий над потраченными. Чрезмерное потребление пищи может привести к постепенному увеличению “порога вознаграждения”, при этом требуется все больше и больше продуктов с высоким содержанием жиров, а мотивация к еде активирует дофаминовую систему головного мозга. Данные механизмы подобны тем, которые развиваются у людей с зависимостями [18].

Во многих случаях состав питания детей дошкольного возраста далек от оптимального: низкая частота приема пищи, пропуск завтрака и высокое потребление подслащенных напитков [5]. Согласно исследованию COSI, в России ситуация с уровнем употребления овощей и фруктов, подслащенных напитков у детей 6-9 лет несколько лучше, чем в ряде стран Европы, однако исследование HBSC (Health Behaviour in School-aged Children, “Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья”) показало, что по мере взросления ситуация ухудшается [14, 19]. В исследовании 429

семей [20], имеющих как биологических, так и усыновленных детей, показано, что степень ожирения у тех и других была сходной, что говорит о значительном влиянии социального окружения на массу тела.

Villegas-Navas V, et al. (2020) выявлено, что образы еды, используемые в развлечениях для детей (мультфильмы, видеоигры), влияют на их предпочтения в питании [21]. Исследование детских российских телеканалов показало, что реклама продуктов, запрещенных к маркетингу для детей, составила 64,2% [22]. При этом Lagomarsino M, et al. (2018) [23] показали, что вопреки расхожему представлению, маленькие дети, имея свободу выбора, предпочитают выбирать яркие фрукты и овощи, а не химически синтезированные конфеты и подобные сладости.

Учеными выявлены факты несоответствия маркетинговой информации, предоставляемой на упаковках питания для детей (например, о пользе для здоровья), и реального состава продуктов, что затрудняет осознанный родительский выбор [24].

Таким образом, учитывая, что большая часть используемых в маркетинге в настоящее время образов не соответствует принципам здорового питания, в РФ требуется усиление контроля за корректностью рекламы и визуальных образов, связанных с едой, используемых в медиа-ресурсах для детей, а также за информацией на упаковках [5, 21, 22, 24].

В России в 2020г принята “Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года”, в которой прописаны создание здоровой среды, повышение эффективности преподавания основ ЗОЖ и профилактики в рамках школьной программы и др. [25].

Во многих странах отмечается недостаточный уровень ФА у детей [5]. Существуют доказательства того, что ФА уменьшает степень воспаления у детей с ожирением, снижая уровни высокочувствительного С-реактивного белка, лептина, интерлейкина-6 и повышая уровень адипонектина [5]. Аэробные упражнения и тренировка мышц оказывают положительное влияние на уровень артериального давления (АД), липидов крови и чувствительности к инсулину у детей [5].

Распространение интернет-гаджетов и многократное увеличение времени, проводимого за экранами, — важная причина недостаточной ФА у детей и развития гиподинамии, ожирения, СД, депрессии, нарушений сна и заболеваний опорно-двигательного аппарата [7]. Установлено, что на время, проводимое за экранами, влияют как родительские ограничения, так и доступность устройств в непосредственном окружении ребенка [7]. Интересно, что с психологической точки зрения восприятие родительских ограничений детьми (например, сте-

пень согласия с утверждением “Моя мама (мой папа) следит за тем, чтобы я не смотрел(а) телевизор слишком много”) влияло на изменение ИМТ ребенка, а родительское восприятие предпринимаемых мер (например, степень согласия с утверждением “Мне приходится следить за тем, чтобы мой ребенок не слишком много смотрел телевизор”) не оказывало влияния [7].

В последние годы появились многочисленные данные о влиянии кишечной микробиоты (совокупности микроорганизмов, колонизирующих кишечник) на развитие ожирения, СД, метаболического синдрома посредством воздействия на энергетическую регуляцию и гомеостаз организма человека [17]. Выявлено, что у индивидуумов с ожирением состав кишечной микробиоты менее разнообразен по сравнению с лицами с нормальным весом [17]. Влияние диеты и экспосомы в целом в течение нескольких первых лет жизни является критически важным для оптимальной колонизации кишечника [26].

Воздействие сигаретного дыма вследствие пассивного курения в детстве повышает склонность к развитию и других ФР ССЗ, к так называемой кластеризации кардиометаболических ФР [5]. Дети курящих родителей гораздо чаще подвержены пассивному курению, а также имеют более высокую вероятность стать курящими в будущем [9]. Воздействие пассивного курения в детстве может привести к эндотелиальной дисфункции, повышенной жесткости артерий, послужить пусковым механизмом для реализации наследственных НРС, при этом неблагоприятные кардиоваскулярные последствия пассивного курения проявляются уже в первую декаду жизни [9]. В связи с этим взрослым рекомендовано воздерживаться от курения в присутствии детей, создать домашнее окружение, свободное от табачного дыма; в идеале — полностью отказаться от всех видов потребления табака и никотин-содержащих продуктов [5]. Докторам важно каждый раз акцентировать внимание родителей на абсолютной необходимости данных мер [5].

На прогрессирование атеросклероза влияет срок экспозиции высокого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП): чем он дольше, тем более выражены атеросклеротические изменения в сосудах. В связи с этим оценка уровня ХС в раннем возрасте дает возможность проведения своевременной профилактики у лиц с повышенным ХС ЛНП [27]. В мире не существует единой позиции относительно скрининга на наличие дислипидемии у детей и показаний для назначения медикаментозного лечения. Ряд стран имеют программы раннего скрининга с целью выявления детей с патологией, например, в Словении скрининг на гиперхолестеринемия осуществляется у всех детей в возрасте 5 лет [27]. Согласно россий-

ским рекомендациям, первое измерение уровня общего ХС крови у детей необходимо проводить в возрасте от 2 до 9-10 лет [6]. Если у родителей установлен диагноз СГХС, имеется ксантомаз или раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС), измерять уровень ХС у детей рекомендуется, начиная с двухлетнего возраста; в таких семьях все лица должны быть обследованы для исключения СГХС как можно раньше [8]. Согласно рекомендациям, у детей с гетерозиготной формой СГХС при недостижении целевых цифр ХС ЛНП возможна фармакотерапия статинами, начиная с возраста 8 лет [8].

Важное значение имеет своевременное выявление АГ у детей [6]. В случае обнаружения повышенного АД проводится углубленное обследование для исключения вторичных форм АГ [6]. На уровень АД у детей, помимо традиционных, могут влиять и ряд неклассических факторов. Шумовое загрязнение (шум от дорожного движения, авиационный), которому подвержена значительная часть детей, проживающих в городах, может приводить к повышению уровня АД у детей на 4-5 мм рт.ст.

В ряде исследований изучаются вопросы влияния качества сна у детей на здоровье сердечно-сосудистой системы [12]. Недостаток сна, по сравнению с референсной продолжительностью для определенного возраста, согласно рекомендациям Фонда здорового сна (Sleep Health Foundation), повышает вероятность развития ожирения у детей в 2,15 раза [12].

При исследовании вмешательств по профилактике ССЗ, ориентированных на детей, используются такие стратегии, как вовлечение родителей, образовательные модули по здоровому питанию, повышению ФА, уменьшению времени за экраном. В исследовании “Здоровые отцы, здоровые дети” (“The Healthy Dads, Healthy Kids”) выявлено, что обучение родителей профилактическим принципам и их вовлечение в оздоровление образа жизни приводит к повышению уровня ФА как у детей, так и у самих родителей [11].

Детские сады и другие дошкольные учреждения могут внедрять программы по оздоровлению питания, повышению ФА и нормализации массы тела у детей, при этом важными моментами являются: вовлечение всех лиц, имеющих отношение к конкретной программе (воспитатели, сотрудники столовых, родители), регулярный мониторинг, получение обратной связи и коррекция программ по результатам мониторинга [28].

Школьная среда оказывает непосредственное влияние на детей на протяжении значительного количества лет, в связи с чем школы являются отличной площадкой для проведения программ повышения грамотности в отношении здоровья, внедрения привычек, способствующих увеличению

уровня ФА, оздоровлению питания [29]. В руководстве Центра контроля и профилактики заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention) описано 9 основных рекомендаций для школ по внедрению здоровых привычек у школьников: 1) использование скоординированного подхода в работе всех сотрудников; 2) организация среды, которая поддерживает и развивает здоровые привычки, поддержание имиджа ЗОЖ как приоритетного; 3) обеспечение только качественного и здорового выбора питания в столовых, кафе, автоматах; 4) внедрение полноценной программы повышения ФА; 5) внедрение теоретико-практических программ обучения, посвященных грамотности в вопросах здоровья, в список обязательных предметов на протяжении всего школьного периода; 6) обеспечение школьников медицинской, психологической и социальной поддержкой относительно здоровых привычек; 7) сотрудничество с семьями в развитии и внедрении профилактических программ; 8) обеспечение программы поддержания здоровья для всех сотрудников школы; 9) подбор квалифицированного персонала и предоставление возможностей для профессионального развития в сфере грамотности в отношении здоровья [29]. По данным Neelan KA, et al. (2015) внедрение подобного подхода способствует снижению распространенности ожирения на 15,2% в течение 6 лет. Выявлена обратная зависимость между числом внедренных стратегий и распространенностью ожирения с течением времени [30]. В связи с этим введение в российских школах курса по ЗОЖ, наряду с другими перечисленными выше мерами, может оказаться перспективным и способствовать повышению грамотности населения и профилактике ССЗ как в детском возрасте, так и в дальнейшем.

С 1 января 2018г вступил в силу новый приказ Минздрава России “О проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних” № 514н, в рамках которого предусмотрены ежегодные осмотры детей врачом-педиатром (в возрасте до 2 лет чаще), а также выполнение в 12 мес. и 6 лет электрокардиографии (ЭКГ) (для выявления детей с врожденными НРС и нарушениями проводимости сердца, ассоциированными с ВСС), эхокардиографии (для выявления аномалий развития, трабекулярности миокарда и других признаков наследственной кардиомиопатии) [31]. Ранняя диагностика наследственных заболеваний с преимущественным поражением сердца является отдельной важной задачей, поскольку их раннее выявление дает возможность своевременной терапии и профилактики осложнений: коррекции образа жизни, включая модификацию питания, применение персонализированных рекомендаций по допустимой ФА; назначения патогенетического медикаментозного лечения; имплантации кардиовертера-дефи-

бриллятора; использования индивидуального алгоритма динамического наблюдения. Необходимо повышать доступность генодиагностики, т.к. подтверждение заболевания с помощью генетического тестирования в ряде случаев способствует коррекции тактики ведения пациента. К подобным заболеваниям относятся синдромы Элерса-Данло, Марфана, Лойеса-Дитца, семейные аневризмы и диссекции аорты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром удлиненного QT, синдром Бругада, СГХС [32]. Важно отметить, несмотря на то что распространенность отдельных наследственных заболеваний с поражением сердечно-сосудистой системы может быть невелика, общая их частота в российской популяции может превышать 1:200 человек [33]. Широкое внедрение методов генодиагностики наследственных заболеваний с преимущественным поражением сердца на популяционном уровне требует решения целого ряда организационных, экономических, юридических и этико-психологических вопросов [34].

Таким образом, можно говорить о том, что в детском возрасте закладываются привычки ЗОЖ человека. Наиболее распространенными ФР ССЗ в данный период являются нерациональное питание, гиподинамия, избыточный вес и ожирение. Основную роль в формировании привычек у детей играют родители и другие близкие. От взрослых — ближайшего окружения, сотрудников детских садов и школ, среды в целом, формируемой на государственном уровне в рамках популяционной профилактики — доступные здоровые продукты, возможности для занятий спортом, контроль рекламы и содержания детских телепрограмм и игр, зависит то, насколько здоровым вырастет будущее поколение.

Профилактика в подростковом периоде

В подростковом периоде сохраняются ФР ССЗ, имевшие значение на дошкольном и школьном этапах, но приобретают актуальность ряд новых проблем, в частности риск возникновения зависимостей (инициации курения, злоупотребления алкоголем). Немецкое исследование показало, что в возрасте 11 лет большинство мальчиков и девочек не имели ФР ССЗ, однако в возрасте 17 лет >75% подвергались воздействию как минимум одного ФР, курение и недостаточный уровень ФА были наиболее частыми [35].

Курение повышает риск ССЗ посредством различных механизмов. Никотин активирует симпатическую нервную систему, а оксид углерода, содержащийся в сигаретном дыме, снижает доставку кислорода к органам и тканям вследствие образования карбоксигемоглобина в эритроцитах. Это приводит к повышению АД и частоты сердечных со-

кращений, повышению потребности миокарда в кислороде и одновременному снижению обеспечения миокарда кислородом. Окислительные повреждения ведут к эндотелиальной дисфункции. Повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли альфа, усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию способствуют хроническому воспалению. При употреблении никотинсодержащих продуктов повышается риск тромбообразования и повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты. Исследования показывают, что неблагоприятное действие оказывают все виды никотинсодержащих продуктов, включая сигареты, кальяны, электронные сигареты, системы нагревания табака [36].

Согласно статистическим данным, >80% людей, страдающих никотиновой зависимостью, начинают курить в возрасте до 18 лет [37]. В 26-летнем проспективном исследовании Александров А.А. и др. (2020) [38] выявили, что раннее начало курения (до 17 лет) ассоциировано с более высокими уровнями систолического и диастолического АД, формированием общего и абдоминального ожирения, а также повышением атерогенности липопротеинового спектра крови во взрослом возрасте. Психологические факторы, ассоциированные с инициацией курения, включают повышенную импульсивность и склонность к риску, стресс, депрессию, тревогу. На межличностном уровне важнейшее значение имеют сверстники: в случае наличия у подростка друзей, которые курят, вероятность инициации им курения выше. Более низкая цена табачных изделий и более агрессивный маркетинг, привлекательный для подростков, повышают вероятность начала курения [37]. Значительную проблему в настоящий момент представляют электронные сигареты, вейпинг, системы нагревания табака и другие активно продвигаемые табачными компаниями продукты, на многие из которых не распространяются запреты на продажу, рекламу и распространение, узаконенные в отношении сигарет, в связи с чем отмечается существенный рост употребления данной продукции [36]. Профилактика начала курения может осуществляться на разных уровнях. Kalkhoran S, et al. (2018) предлагают социоэкологическую модель, согласно которой факторы инициации и продолжения курения подразделяются на внутрилличностные (возраст, пол, убеждения), межличностные (семья, друзья), организационные (система здравоохранения, средства массовой информации) и политические (законодательные запреты, налоги), для профилактики инициации курения необходимо воздействие на все эти факторы [37].

Согласно исследованию Всемирной организации здравоохранения, доля школьников в возрасте 15-16 лет, употреблявших алкоголь в период

30 дней перед опросом, составила в России 52% [2]. Известно, что чрезмерное употребление алкоголя является ФР развития АГ, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, НРС [2].

Одним из ключевых элементов успеха профилактики зависимостей является обучение и укрепление жизненных навыков с активным участием молодежи [4]. Такие навыки помогают молодым людям противостоять разрушительному поведению, несмотря на возможное давление со стороны сверстников и окружающей среды. В России на базе веб-сайта takzdorovo.ru разработан ресурс по работе с зависимостями #ТыСильнее, а также представлена всероссийская бесплатная телефонная линия по отказу от курения [39].

Подростки, в отличие от младших школьников, зачастую противопоставляют себя родителям. Роль сверстников, субкультур, моды возрастает. В связи с этим сделать ЗОЖ модным среди подростков — трудная, но важная задача [40, 41]. Датские ученые провели эксперимент, основанный на использовании популярного молодежного сериала. Совместно с авторами они ввели в сюжет сериала персонаж — молодого человека с ФР ССЗ, — который в одной из серий переносит инфаркт миокарда, после чего меняет свое отношение к здоровью и начинает коррекцию привычек. Ежедневная аудитория данного сериала (~200 тыс. человек) не была предупреждена о вмешательстве. Исследователи изучили число запросов в интернете, касающихся здоровья сердца и ЗОЖ, и выявили значимое их повышение во время показа серий, содержащих описанный выше сюжет [40].

Подростки хорошо воспринимают и принимают информацию от людей, с которыми разница в возрасте не слишком велика [4, 41]. Например, авторитетом для подростков часто являются студенты. В связи с этим в настоящий момент в России организована специальная программа “Волонтеры-Медики” [41]. В рамках данной программы обучено >30 тыс. студентов медицинских ВУЗов. Они, в свою очередь, уже провели программы и акции, посвященные профилактике ССЗ для >2 млн школьников по всей России [41].

Учебные тренинги, программы и игры по укреплению здоровья, эмоциональной компетентности и профилактике зависимостей в средней и старшей школе, направленные на развитие активного адаптивного высоко функционального поведения, также полезны и показали свою эффективность в снижении подверженности курению и другим зависимостям [42]. Исследования показывают, что эффективность таких программ во многом связана с повышением устойчивости к давлению со стороны сверстников [42].

В подростковом возрасте актуальным остается ограничение времени, проводимого за экра-

ном. Данная проблема стала еще более актуальной в связи с карантинными мерами по поводу новой коронавирусной инфекции 2019г COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). В частности, в будние дни среднее время, проводимое российскими школьниками за экраном, составило 5 ч, что превышает показатели в других странах Европы, а также максимально допустимое время, которое, согласно рекомендациям, составляет 2 ч [43]. Исследования показывают, что более частое использование компьютеров/сети интернет подростками ассоциировано с эмоциональными проблемами, снижением качества сна, более высокими уровнями тревоги и депрессии, а, как известно, психосоциальные факторы являются важными ФР ССЗ [44].

В крупном популяционном исследовании показано, что наличие большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства и тревоги у лиц <20 лет ассоциировано с повышением риска ИБС в 2,19; 2,11 и 9,88 раза, соответственно, по сравнению с людьми того же возраста без данных психологических ФР [45]. По данным Bucci M, et al. (2016) подверженность подростка частому, пролонгированному или интенсивному негативному стрессовому или травматичному опыту ассоциировано с развитием ИБС, СД, преждевременной смертью [46]. Одной из мер, позволяющих снизить распространенность психологических ФР ССЗ, является обучение методам релаксации, навыкам адаптивного сбалансированного совладания со стрессовыми и проблемными ситуациями. Применение релаксирующих методик, таких как практика йоги, повышение осознанности, позволяет снизить уровень тревоги у детей [47].

Социальные сети и интернет — значимая часть жизни многих подростков. Опрос, проведенный в 2018г среди ~750 подростков 13-17 лет, показал, что 45% находятся в сети почти постоянно, а 97% используют социальные сети [44]. Исследования выявили, что дети, которые подвергались в сети интернет воздействию рекламы пищи и напитков, неблагоприятно влияющих на здоровье, статистически чаще употребляли данные продукты [48]. Для решения проблемы влияния интернет-контента на детей и подростков разрабатываются и внедряются различные законодательные регулирующие меры, а также решения, позволяющие родителям и другим пользователям ограничивать доступ к ресурсам, содержащим нездоровый контент [49]. В 2012г была представлена “Европейская стратегия для лучшего интернета для детей” (European Strategy for a Better Internet for Children). Также в 2011г крупнейшими интернет-компаниями была создана CEO (Coalition to make a Better Internet for Kids, Коалиция по созданию лучшего интернета для детей), в рамках которой были представлены такие меры, как создание простых инструментов, позволяющих

пользователям оставлять жалобы на вредоносный контент, настройка безопасности согласно возрасту пользователя, интеграция и расширение возможности функций родительского контроля и др. Однако скорость появления и развития интернет-ресурсов зачастую опережает возможности для внедрения регуляторных механизмов [49].

Отдельным вопросом является профилактика ВСС среди юных спортсменов с использованием программ скрининга, выполняемых только специально обученными врачами и включающих анамнез спортсмена и его родственников, результаты медицинского осмотра и 12-канальной ЭКГ [50]. Кроме того, в программы профилактики ВСС должны быть включены подробные инструкции для спортсменов о приостановке тренировок во время инфекционных заболеваний с целью предотвращения внезапной смерти от миокардита [50].

Таким образом, в подростковом периоде работают те же самые ФР ССЗ, что и в детском, но становятся актуальными и ряд новых факторов: курение, употребление алкоголя и др. При этом пути профилактических воздействий меняются: если в детском возрасте большую роль играют родители, то в подростковом возрасте акцент смещается на сверстников, социальные сети, масс-медиа.

Заключение

Значительная часть предотвратимых ФР ССЗ возникает в детском и подростковом периодах, которые являются критически важными для формирования большинства поведенческих привычек, сохраняющихся на протяжении дальнейшей жизни человека. Приверженность ЗОЖ в детском возрас-

те в огромной мере зависит от родителей и ближайшего окружения и их позитивного примера, кроме того, может быть улучшена с помощью целенаправленных программ, проводимых в детских садах и школах и посвященных повышению грамотности в вопросах здоровья и формированию здоровых привычек, а также с помощью мер популяционной профилактики по обеспечению контроля за рекламой и информацией в медиа-ресурсах, включая сеть интернет, контроль производства и позиционирования продуктов питания для детей, формированию инфраструктуры для ведения ЗОЖ, законодательные запреты продажи алкоголя, никотин-содержащих продуктов несовершеннолетним и др. Помимо классических ФР ССЗ важен учет таких воздействий, как длительное время, проводимое за экраном, недостаток сна, шумовое загрязнение, воздействие интернет-контента и др. Важной стратегией может являться привлечение внимания властей с целью целенаправленного финансирования программ профилактики ССЗ в детском и подростковом возрасте, включая раннюю генодиагностику наследственных заболеваний с поражением сердечно-сосудистой системы. Система диспансеризации, включающая ежегодный осмотр педиатром детей дошкольного и школьного возраста, периодический контроль ЭКГ и эхокардиографии, является важным инструментом для раннего выявления ССЗ, ФР ССЗ и их своевременной коррекции и профилактики осложнений.

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

Литература/References

- Daiber A, Lelieveld J, Steven S, et al. The "exposome" concept-how environmental risk factors influence cardiovascular health. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(3):269-83. doi:10.18388/abp.2019.2853.
- Mendis S, Puskas P, Norrving B, Editors. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization. 2013. 155 p. ISBN: 9789241564373.
- Kopylova OV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy Prevention.* 2020;19(6):2647. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть 1: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2647. doi:10.15829/1728-8800-2020-2647.
- Dendale P, Scherrenberg M, Sivakova O, Frederix I. Prevention: From the cradle to the grave and beyond. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(5):507-11. doi:10.1177/2047487318821772.
- Abrignani MG, Lucà F, Favilli S, et al. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(6):1113-25. doi:10.1007/s00246-019-02152-w.
- Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, et al. Recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;(6s1):4-39. (In Russ.) Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(6s1):4-39.
- Boberska M, Horodyska K, Kruk M, et al. Parental strategies restricting screen use among children, screen home environment, and child screen use as predictors of child body fat: A prospective parent-child study. *Br J Health Psychol.* 2019;24(2):298-314. doi:10.1111/bjhp.12354.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;15(1):58-98. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз.* 2019;15(1):58-98.
- Raghuveer G, White DA, Hayman LL, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(16):e336-59. doi:10.1161/CIR.0000000000000443.

10. Stansfeld S, Clark C. Health Effects of Noise Exposure in Children. *Curr Environ Heal reports*. 2015;2(2):171-8. doi:10.1007/s40572-015-0044-1.
11. Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, et al. The "Healthy Dads, Healthy Kids" community randomized controlled trial: A community-based healthy lifestyle program for fathers and their children. *Prev Med (Baltim)*. 2014;61:90-9. doi:10.1016/j.ypmed.2013.12.019.
12. Fatima Y, Doi SAR, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: A systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(2):137-49. doi:10.1111/obr.12245.
13. Whitebread D, Bingham S. Habit Formation and Learning in Young Children. <https://mascdn.azureedge.net/cms/the-money-advice-service-habit-formation-and-learning-in-young-children-may2013.pdf> (25 March 2021).
14. Childhood Obesity Surveillance Initiative. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/400654/COSI-Severe-Obesity-FS-ENG-LowRes.pdf (25 March 2021).
15. Juonala M, Magnussen G, Berenson GS, et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876-85. doi:10.1056/NEJMoa1010112.
16. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028.
17. Shabana, Hasnain S. Obesity, More than a 'Cosmetic' Problem. Current Knowledge and Future Prospects of Human Obesity Genetics. *Biochem Genet*. 2016;54(1):1-28. doi:10.1007/s10528-015-9700-2.
18. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, et al. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter*. 2019;170(3):223-30. doi:10.7417/CT.2019.2137.
19. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) data source — European Health Information Gateway. <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/hbsc/>. (25 March 2021).
20. Hoey H. Management of obesity in children differs from that of adults. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. Cambridge University Press. 2014;73:519-25. doi:10.1017/S0029665114000652.
21. Villegas-Navas V, Montero-Simo MJ, Araque-Padilla RA. The effects of foods embedded in entertainment media on children's food choices and food intake: A systematic review and meta-analyses. *Nutrients*. 2020;12(4):964. doi:10.3390/nu12040964.
22. Kontsevaya AV, Imaeva AE, Balanova YA, et al. The extent and nature of television food advertising to children and adolescents in the Russian Federation. *Public Health Nutr*. 2020;23(11):1868-76. doi:10.1017/S1368980020000191.
23. Lagomarsino M, Suzanne Suggs L. Choosing imagery in advertising healthy food to children: Are cartoons the most effective visual strategy? *J Advert Res*. 2018;58(4):487-98. doi:10.2501/JAR-2018-003.
24. García AL, Morillo-Santander G, Parrett A, Mutoro AN. Confused health and nutrition claims in food marketing to children could adversely affect food choice and increase risk of obesity. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):541-6. doi:10.1136/archdischild-2018-315870.
25. Order of the Ministry of Health of Russia dated January 15, 2020 N 8 "On approval of the Strategy for the formation of a healthy lifestyle for the population, prevention and control of non-communicable diseases for the period until 2025". (In Russ.) Приказ Минздрава России от 15.01.2020 N 8 "Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_344362/. (25 March 2021).
26. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(4):621-5. doi:10.1007/s10096-017-3143-0.
27. Groseelj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*. 2018;277:383-91. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858.
28. Mikkelsen BE. Policies to promote on physical activity and healthy eating in kindergartens from theory to practice. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(Suppl. 2):8-11. doi:10.3109/17477166.2011.613653.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). School health guidelines to promote healthy eating and physical activity. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 2011;60(RR-5):1-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918496>. (25 March 2021).
30. Heelan KA, Bartee RT, Nihiser A, Sherry B. Healthier school environment leads to decreases in childhood obesity: The Kearney Nebraska story. *Child Obes*. 2015;11(5):600-7. doi:10.1089/chi.2015.0005.
31. Appendix N 1. List of studies during preventive medical examinations of underage. (In Russ.) Приложение N 1. Перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних. https://base.garant.ru/71748018/10ed0f917186039eb157d3ba4f962ee5/#block_11000. (28 March 2021).
32. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(2):249-55. doi:10.1038/gim.2016.190.
33. 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):1-17. doi:10.3390/genes12010066.
34. Revazyan KZ, Meshkov AN, Ershova AI, et al. Psychosocial, ethical, legal and economic aspects of genetic screening for the carriage of variants that cause the development of monogenic recessive diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):102-8. (In Russ.) Ревазян К.З., Мешков А.Н., Ершова А.И. и др. Психосоциальные, этические, правовые и экономические аспекты генетического скрининга на носительство вариантов, вызывающих развитие моногенных рецессивных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):102-8. doi:10.17116/profmed202124021102.
35. Müller-Riemenschneider F, Nocon M, Willich SN. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in German adolescents. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(2):204-10. doi:10.1097/HJR.0b013e328334703d.
36. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057-70. doi:10.1093/eurheartj/ehaa460.
37. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Prevention and Treatment of Tobacco Use: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(9):1030-45. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.036.

38. Aleksandrov AA, Rozanov VB, Kotova MB, et al. Early smoking initiation and changes in body weight, blood pressure and lipid profile in males: results of a 26-year prospective study. *Cardiovasc Ther Prev.* 2020;19(5):2610. (In Russ.) Александров А.А., Розанов В.Б., Котова М.Б. и др. Раннее начало курения и изменения показателей ожирения, уровня артериального давления и липидного спектра крови у лиц мужского пола: результаты 26-летнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2610. doi:10.15829/1728-8800-2020-2610.
39. Bad habits and their consequences. The harm of alcohol and tobacco smoking. The influence of bad habits on the body — Healthy Russia. (In Russ.) Вредные привычки и их последствия. Вред алкоголя и табакокурения. Влияние вредных привычек на организм — Здоровая Россия. <https://www.takzdorovo.ru/privychki/>. (25 March 2021).
40. Yousuf H, Narula J, Zwetsloot PP, et al. Using entertainment to improve lifestyles and health. *Lancet.* 2019;394(10193):119-20. doi:10.1016/S0140-6736(19)30250-8.
41. Kopylova OV, Rakovskaya YS, Yakunchikova MS, Savchuk PO. Medical Volunteers and their role in CVD prevention. *Eur Heart J.* 2020;42(11):1057-9. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1013.
42. Bafunno D, Catino A, Lamorgese V, et al. Tobacco control in Europe: A review of campaign strategies for teenagers and adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:139-47. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.022.
43. Kovacs VA, Starc G, Brandes M, et al. Physical activity, screen time and the COVID-19 school closures in Europe — an observational study in 10 countries. *Eur J Sport Sci.* 2021;1-26. doi:10.1080/17461391.2021.1897166.
44. Teens and social media use: What's the impact? — Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/tween-and-teen-health/in-depth/teens-and-social-media-use/art-20474437>. (25 March 2021).
45. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, et al. Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(10):965-86. doi:10.1161/CIR.0000000000000229.
46. Bucci M, Marques SS, Oh D, Harris NB. Toxic Stress in Children and Adolescents. *Adv Pediatr.* 2016;63(1):403-28. doi:10.1016/j.yapd.2016.04.002.
47. Weaver LL, Darragh AR. Systematic Review of Yoga Interventions for Anxiety Reduction Among Children and Adolescents. *Am J Occup Ther.* 2015;69(6):1-9. doi:10.5014/ajot.2015.020115.
48. Baldwin HJ, Freeman B, Kelly B. Like and share: Associations between social media engagement and dietary choices in children. *Public Health Nutr.* 2018;21(17):3210-5. doi:10.1017/S1368980018001866.
49. Tolokonnikova AV. Children and the Internet: problems and guarantees of information security. *Mediascope.* 2015(2). (In Russ.) Толоконникова А.В. Дети и Интернет: проблемы и гарантии информационной безопасности. *Медиаскоп.* 2015;(2). <http://www.mediascope.ru/1766>. (25 March 2021).
50. Fritsch P, Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, et al. Cardiovascular pre-participation screening in young athletes: Recommendations of the Association of European Paediatric Cardiology. *Cardiol Young.* 2017;27(9):1655-60. doi:10.1017/S1047951117001305.

Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание

Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

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

Семейная дисбеталипопротеидемия (СДЛП) — наследственное, высокоатерогенное заболевание, пенетрантность которого зависит от образа жизни пациента и сопутствующих болезней. Несмотря на то, что описано почти полвека назад, до сих пор недостаточно изучено и крайне редко диагностируется. В реальной клинической практике у врачей нет четкого представления о клиническом течении СДЛП и её генетических основах. Целью работы было представить наиболее полный, но в то же время критический обзор с современным взглядом на проблему СДЛП. Был проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций с поиском литературных источников в электронных базах данных: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. В результате рассмотрены фенотипические особенности и генетическая вариабельность заболевания, обсуждены основные вопросы диагностики и лечения пациентов с СДЛП. Представленные в обзоре данные помогут клиницисту своевременно заподозрить СДЛП, провести полный спектр диагностики и назначить патогенетически обоснованную гиполипидемическую терапию.

Ключевые слова: семейная дисбеталипопротеидемия, гиперлипидемия III типа, нарушения липидного обмена, гиперлипидемия, наследственные заболевания, АРФЕ, аполипопротеин Е, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/04-2021

Рецензия получена 23/05-2021

Принята к публикации 02/06-2021



Для цитирования: Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2893. doi:10.15829/1728-8800-2021-2893

Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder

Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M.

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

Familial dysbetalipoproteinemia (FD) is a genetic, highly atherogenic disorder. The penetrance of FD depends on the patient's lifestyle and concomitant diseases. Despite the fact that FD was described almost half a century ago, it is still insufficiently studied and is extremely rarely diagnosed. In actual clinical practice, physicians do not have clear understanding of clinical course and genetic basis of FD. The aim was to present the most complete, but at the same time a critical review with a modern view on FD. We analyzed Russian and foreign publications from following electronic databases: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. As a result, the phenotypic features and genetic variability of the disease were considered and the main issues of diagnosis and treatment of patients with FD were discussed. The data presented will help the clinician to timely suspect the FD, conduct a full range of investigations and prescribe evidence-based lipid-lowering therapy.

Keywords: familial dysbetalipoproteinemia, type III hyperlipoproteinemia, lipid metabolism disorders, hyperlipidemia, genetic diseases, АРФЕ, аполипопротеин Е, атеросклероз.

Relationships and Activities: none.

Blokhina A. V.* ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
blokhina0310@gmail.com

Received: 28/04-2021

Revision Received: 23/05-2021

Accepted: 02/06-2021

For citation: Blokhina A. V., Ershova A. I., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2893. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2893

АпоЕ, -В — аполипопротеин Е, В, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ГЛП — гиперлипидемия, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛП — липопротеины, ЛПЛ — липопротеинлипаза, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СДЛП — семейная дисбеталипопротеидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, УЛФ — ультрацентрифугирование, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с ЛВП, Arg — аргинин, Asp — аспарат, Cys — цистеин, HSPG — гепарансульфат-содержащий протеогликан.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: blokhina0310@gmail.com

Тел.: +7 (916) 170-87-25

[Блохина А. В.* — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории клинической, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клинической, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Актуальность

Нарушения липидного обмена — это обширная группа гетерогенных заболеваний и состояний, как генетически детерминированных, так и приобретенных. Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза, раннее развитие которого связано, как правило, с наследственной этиологией гиперлипидемий (ГЛП). Атеросклероз, в свою очередь, является основной причиной ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, которые вносят первостепенный вклад в смертность во всем мире [1, 2].

Наряду с широко распространенными наследственными атерогенными ГЛП: семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и семейной комбинированной ГЛП, семейная дисбеталипопротеидемия (СДЛП), известная как ГЛП III типа по классификации Фредриксона, представляет важную проблему для здравоохранения. СДЛП обусловлена либо наличием вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) гена *APOE*, снижающих функцию аполипопротеина Е (АпоЕ), либо полным отсутствием *APOE*, что при наличии дополнительных факторов приводит к накоплению в плазме крови высокоатерогенных ремнантных липопротеиновых частиц, наличие которых ассоциируется с высоким риском развития как коронарного, так и периферического атеросклероза [3, 4].

Несмотря на то, что СДЛП была описана почти полвека назад, заболевание до сих пор остается недостаточно изученным и крайне редко диагностируемым.

Целью работы было представить наиболее полный, но в то же время критический обзор с современным взглядом на проблему СДЛП. Рассмотрены фенотипические особенности и генетическая вариабельность заболевания, обсуждены основные проблемы диагностики и лечения пациентов. Представленные данные помогут клиницисту своевременно заподозрить СДЛП, провести полный спектр диагностики и назначить патогенетически обоснованную гипополипидемическую терапию (ГЛТ).

Методологические подходы

В период с января по апрель 2021г выполнен поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций с помощью электронных баз данных: PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Поиск научной литературы осуществлялся по следующим ключевым словам: familial dysbetalipoproteinemia, hyperlipoproteinemia type III, apolipoprotein E, E2/E2, семейная дисбеталипопротеидемия, гиперлипидемия III типа, аполипопротеин Е. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до апреля 2021г.

Патофизиология и генетическое разнообразие СДЛП

Триглицериды (ТГ), транспортирующиеся в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП)

и хиломикронов (ХМ), в кровотоке подвергаются гидролизу липопротеинлипазой (ЛПЛ) с образованием ремнантов (остатков), повышенный уровень которых, как и избыток липопротеинов низкой плотности (ЛНП), является атерогенным. В физиологических условиях ремнанты удаляются рецепторами печени или подвергаются дальнейшему гидролизу до ЛНП. Примечателен тот факт, что в удалении ремнантов участвуют сразу три рецептора: ЛНП-рецептор, белок, подобный ЛНП-рецептору (LRP) и гепарансульфат-содержащий протеогликан (HSPG), выступающий в качестве рецептора в процессе клеточного эндоцитоза. Взаимодействие ремнантов ЛП со своими рецепторами опосредовано АпоЕ, гликопротеином, преимущественно синтезирующимся в печени и присутствующим на поверхности ЛОНП, ХМ и их ремнантов [5, 6].

АпоЕ состоит из 299 аминокислот и включает 2 концевых домена. N-концевой домен (1-191 аминокислотные остатки) представляет собой 4 α -спирали с областью, насыщенной положительно заряженными аминокислотными остатками (134-150) и аргинином (Arg) в положении 172, которая и формирует область связывания с рецепторами. С-концевой домен (225-299 аминокислотные остатки) содержит область связывания с ЛП (244-272 аминокислотные остатки). АпоЕ кодируется геном *APOE*, расположенным на хромосоме 19 (19q13.32), при изменении функционирования которого нарушается взаимодействие АпоЕ с рецепторами, происходит накопление ремнантов в плазме крови.

Понимание генетического разнообразия *APOE* необходимо как для более четкого представления о развитии СДЛП, так и для лучшей диагностики заболевания. *APOE* имеет три основных аллеля, кодирующих изоформы АпоЕ и влияющих на концентрацию ХС ЛНП, а именно: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, и, соответственно, три возможных гомозиготных ($\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 3\epsilon 3$ и $\epsilon 4\epsilon 4$) и гетерозиготных ($\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 4\epsilon 2$) генотипа, наличие которых определяет комбинация двух ВНП: rs7412 — Arg176Cys (Arg158Cys) и rs429358 — Cys130Arg (Cys112Arg). Изоформа $\epsilon 3$ содержит цистеин (Cys) в положении 130 и Arg в положении 176, который образует ионную связь с аспаратом (Asp) в положении 172. При формировании изоформы $\epsilon 2$ происходит замена Arg на Cys в 176 положении, разрушение прежних ионных связей между аминокислотами и образование новых (взаимодействие Asp172 с Arg168), что приводит к изменению конформации положительно заряженной области N-домена со снижением ее суммарного положительного заряда и выраженному уменьшению сродства к ЛНП-рецептору [7]. У гомозигот по аллелю $\epsilon 2$ (rs7412), в случае отсутствия изменений по rs429358, формируется генотип $\epsilon 2\epsilon 2$ (рисунок 1). Распространенность изоформ различается в разных популяциях. Большинство населения (до 86%)

имеют аллель $\epsilon 3$, который относится к дикому типу. Носителями аллеля $\epsilon 4$ являются до 29% населения, а аллеля $\epsilon 2$ — до 13% [5, 6, 8]. Именно генотип $\epsilon 2\epsilon 2$ более чем в 90% случаев и предрасполагает к развитию СДЛП. При этом СДЛП наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу.

У 10% больных причиной развития заболевания могут быть ауто-сомно-доминантные или ко-доминантные варианты *APOE* [5]. Описан спектр ВНП в N-концевом домене *APOE*, при наличии которых для развития генотипа СДЛП достаточно лишь одной копии дефектного аллеля *APOE*. Так, у 6 членов 4 поколений семьи с фенотипом СДЛП, имеющих генотип $\epsilon 3\epsilon 3$ по данным электрофореза ЛП, при последующем генетическом анализе был верифицирован как нормальный аллель $\epsilon 3$, так и дефектный аллель, содержащий нуклеотидные замены Cys112Arg и Arg142Cys [9]. Позднее исследование *in vivo* продемонстрировало связь между наличием замены Arg142Cys в аллеле $\epsilon 4$ и повышенным уровнем общего ХС и ТГ [10]. Коорал С, et al. (2017) описали клинический случай пациента с фенотипом СДЛП и генотипом $\epsilon 3\epsilon 4$ с заменой Gln146Lys. Оба ребенка пробанда имели идентичный генотип, однако фенотипические проявления СДЛП проявились только у одной дочери пробанда при наступлении менопаузы [5]. Limonova AS, et al. (2021) представили клинический случай пациента с выраженной гипертриглицеридемией и ранним атеросклерозом. У пациента помимо rs7412 в гомозиготном состоянии верифицирован редкий патогенный ВНП rs267606664 (p.Gly145Asp) в гетерозиготном состоянии [11].

Высокая пенетрантность вариантов, вызывающих развитие ауто-сомно-доминантных форм СДЛП, по сравнению с аллелями $\epsilon 2$ и $\epsilon 3$, обусловлена тем, что они способствуют большему сродству ЛОНП и ХМ к рецепторам, более выраженному нарушению взаимодействия АпоЕ с рецептором HSPG, а также снижению доступности ЛП, богатых ТГ, к действию ЛПЛ и, следовательно, нарушению связывания с рецепторами [3].

СДЛП развивается лишь у 10-18% пациентов, имеющих генотип $\epsilon 2\epsilon 2$ [12]. Неоднократно показано, что для развития фенотипа СДЛП должно быть сочетание гомозиготного генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ с наличием дополнительных факторов, приводящих либо к повышенному синтезу ЛОНП, либо к нарушению выведения ремнантов ЛП, в т.ч. нарушению функционирования рецептора HSPG, роль которого в патогенезе СДЛП исключительна. У гомозигот по рецессивному аллелю $\epsilon 2$ гена *APOE*, не имеющих сопутствующих метаболических состояний, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), ожирение и т.п., нарушение удаления ремнантов ЛНП-рецептором частично компенсируется функционированием рецептора HSPG. Однако при



Рис. 1 Изоформы АпоЕ.

наличии данных состояний происходит ингибирование рецептора, накопление ремнантов и развитие фенотипа СДЛП [3, 5, 6, 12].

Отмечен и вклад дополнительных генетических факторов, предрасполагающих к проявлению фенотипа СДЛП у гомозигот $\epsilon 2\epsilon 2$. Так, наличие вариантов генов *APOC3* (G3238C), *APOA5* (T1131C, G56C) и *LPL* (G27A) значительно чаще встречалось у пациентов с СДЛП по сравнению с носителями $\epsilon 2\epsilon 2$, но без фенотипа СДЛП — 58 vs 27%, соответственно [13]. В то же время полученные результаты несколько отличаются от более ранней работы, где связь наличия вариантов *LPL*, в т.ч. G27A, с развитием СДЛП доказана не была [14]. Важно подчеркнуть, что механизм действия некоторых из представленных вариантов в настоящее время неясен, а генетические “кофакторы” СДЛП требуют дальнейшего изучения.

Распространенность

Распространенность СДЛП в европейской популяции составляет примерно 1:1000 человек [6, 12]. В то же время представленные в эпидемиологических исследованиях данные заметно отличаются [15], и истинная распространенность заболевания может быть выше, чем сообщалось ранее [5, 16].

Данные по распространенности СДЛП во многом зависят от используемых диагностических критериев. В наиболее ранних исследованиях частота СДЛП, диагностируемая по результатам электрофореза ЛП, составила 0,2-0,4% [6]. В одном из последних исследований анализировали распространенность СДЛП среди взрослого населения США на двух популяционных выборках. Применяв к одной из них несколько модифицируемых критериев, основанных на ультрацентрифугировании (УЦФ) плазмы крови, определили распространенность СДЛП, которая составила 0,2-0,8%. В то же время при использовании другого диагностического подхода, а именно АпоВ-алгоритма, полученные результаты увеличились до 1,7%. Ко второй популяционной выборке был применен только АпоВ-алгоритм; распространенность СДЛП составила 2,0%. Авторы подчеркивают, что АпоВ-алгоритм способен выявлять менее выраженные фенотипы СДЛП [17].

Низкая частота СДЛП может быть обусловлена и невключением в генетический анализ редких ау-



Рис. 2 Эруптивные и туберо-эруптивные ксантомы у пациента с СДЛП. Limonova AS, et al. (2020) [11].

тосомно-доминантных вариантов. При этом их выявление повышает распространенность СДЛП до 1:825 человек [6]. Поскольку аутосомно-доминантные формы могут быть обнаружены и у родственников пробанда, а исследований с применением генетического каскадного скрининга среди пациентов с СДЛП не проводилось, истинная распространенность аутосомно-доминантных форм может быть выше. В то же время их диагностика крайне важна, т.к. они приводят к таким же нарушениям липидного обмена и повышенному риску атеросклероза и связанных с его развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как и при рецессивном наследовании [5].

В России на сегодняшний день эпидемиологических исследований с оценкой распространенности СДЛП не проводилось. В одной из работ при анализе 367 пациентов с различными типами ГЛП удалось верифицировать 18 гомозиготных носителей $\epsilon 2$, что составило 4,9% от общего числа обследованных пациентов [18].

Фенотипические проявления

Липидный спектр у больных СДЛП

СДЛП характеризуется повышенным уровнем ТГ в сыворотке крови и ремнантов ЛП, богатых ХС (в основном ЛП промежуточной плотности и остатков ХМ), также известных как бета-ЛП (β -ЛП). К сожалению, диагноз не может быть поставлен на основании обычного анализа липидного спектра, т.к. спектр ЛП, наблюдаемый при СДЛП, может присутствовать и при других нарушениях липидного обмена. Помимо этого, СДЛП может проявляться умеренным повышением уровней общего ХС и ТГ, не вызывая беспокойства о возможном наличии заболевания. Так, у 49 пациентов с СДЛП,

не принимающих ГЛТ, медиана уровня общего ХС составила 6,93 (6,28–7,81), ХС ЛНП — 2,11 (1,66–2,69), ТГ — 4,16 (3,35–6,08) ммоль/л [19]. Схожие результаты представлены и в другом исследовании, где у 63 пациентов с СДЛП средний уровень общего ХС составил $8,6 \pm 2,7$, ХС ЛНП — $2,9 \pm 1,2$, ТГ — $5,1 \pm 2,4$ ммоль/л [20]. В российской выборке пациентов с ДЛП средние значения общего ХС без лечения составили $10,4 \pm 2,4$, ХС ЛНП — $4,5 \pm 1,3$, ТГ — $5,96 \pm 2,6$ ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — $1,02 \pm 0,2$ ммоль/л [18]. Несмотря на то, что отношение общего ХС к ТГ составляет приблизительно 2:1, для пациентов с СДЛП характерна выраженная индивидуальная вариабельность данного показателя. Magaïs AD, et al. (2014) описали колебания уровня общего ХС у больных СДЛП в диапазоне 4,8–34,3 ммоль/л, а ТГ — 1,6–63,4 ммоль/л [8]. Таким образом, липидный спектр при СДЛП может совпадать с таковым при ГЛП IIb, IV и V типов, что еще более затрудняет его диагностику.

Ксантоматоз

СДЛП характеризуется значительным разнообразием клинических проявлений, одно из которых — наличие ксантом. Патогномоничным, но вовсе не единственным проявлением заболевания могут быть эруптивные (множественные небольшие плоские или полусферические узелки, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета преимущественно на коже ягодиц, спины, разгибательной поверхности конечностей, в т.ч. желтые подкожные отложения ремнантов ЛП в виде узелков в складках ладоней, называемые ксантохромией ладонных складок) (рисунок 2), туберозные (крупные желтого или бурого цвета безболезненные узелки на коже в области суставов или узелки в ахилловых сухожилиях или сухожилиях разгибателей кистей рук), а также туберо-эруптивные ксантомы с локализацией на разгибательной поверхности локтей, коленок, ягодиц [3]. Ладонные ксантомы можно обнаружить у ~20% пациентов с СДЛП [21]. В Южноафриканской когорте пациентов с СДЛП, 20% имели ладонные ксантомы, 18% — кожные, а 13% — сухожильные ксантомы [22]. В североамериканской когорте пациентов с СДЛП у большинства (74%) присутствовали ксантомы. Из них наиболее распространенными были ладонные (64%) или туберозные/туберо-эруптивные (51%) ксантомы. Сухожильные ксантомы присутствовали у 23%, а другие эруптивные ксантомы у 4% пациентов. При этом авторы отмечают, что большинство пациентов имели, как минимум, 2 сочетания различных разновидностей ксантом [23]. Считается, что наличие сухожильных ксантом повышает существование именно СГХС [13]. Однако их наличие не исключает СДЛП. Так, из 18 пациентов с СДЛП в российской выборке, в 22,7% случаев были вери-

фицированы именно сухожильные ксантомы, в то время как ладонные и кожные ксантомы присутствовали у 16,7% пациентов. Ксантелазмы и липоидная дуга роговицы не являются специфичными для СДЛП, но также могут быть обнаружены [18, 23]. Таким образом, представленные данные подтверждают выраженную вариабельность внешних клинических проявлений у пациентов с СДЛП, что может как затруднять диагностику заболевания, так и напротив, указывать на наследственную этиологию ГЛП.

Метаболические заболевания и состояния, провоцирующие СДЛП

Как было упомянуто ранее, для СДЛП характерно наличие сопутствующих метаболических заболеваний, способствующих клиническим проявлениям генетических нарушений *АРОЕ*. Так, на голландской выборке пациентов с СДЛП было доказано, что ожирение и инсулинорезистентность — достоверные маркеры риска развития СДЛП у пациентов с генотипом $\epsilon 2\epsilon 2$, что обусловлено сочетанием нарушенного связывания АпоЕ с ЛНП-рецептором и деградацией рецептора HSPG из-за резистентности к инсулину [24]. В когорте из 305 индексных пациентов с СДЛП из 4 европейских стран большинство (74%) имели метаболический синдром. Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа составила 23%, а индекс массы тела — $28,5 \pm 5,0$ кг/м² [25]. Схожие результаты получены и на российской выборке пациентов с СДЛП: все пациенты имели повышенную массу тела, а 27,7% больных — нарушения углеводного обмена [18]. Таким образом, как растущая распространенность ожирения, так и увеличение числа лиц с нарушениями углеводного обмена, в т.ч. СД 2 типа, могут привести к тому, что количество пациентов с фенотипом СДЛП может стать больше.

Наряду с этим в ряде зарубежных исследований отмечено, что к развитию фенотипа СДЛП приводят не только инсулинорезистентность и ожирение. Такие заболевания и состояния, как гипотиреоз, недостаток эстрогенов у женщин в период менопаузы и даже прием некоторых лекарственных препаратов, таких как ретиноиды, глюкокортикостероиды, атипичные антипсихотические препараты, антиретровирусная и иммунносупрессивная терапия могут быть связаны с проявлением фенотипа СДЛП [8, 12, 26]. Во время беременности повышен эстроген-индуцированный синтез ЛОНП, наиболее выраженный в 3 триместре, вследствие чего у пациенток с генотипом $\epsilon 2\epsilon 2$ возможно развитие выраженной ГЛП и других проявлений СДЛП, в т.ч. развитие острого панкреатита. Описан клинический случай, в котором у беременной с выраженной гипертриглицеридемией и острым панкреатитом впервые был верифицирован генотип $\epsilon 2\epsilon 2$ [27, 28]. Содержание в рационе питания насыщенных жирных

кислот также может приводить к чрезмерной продукции ЛОНП, снижению экспрессии ЛНП-рецептора и фенотипическим проявлениям СДЛП [8].

Известно, что употребление алкоголя приводит к подавлению активности ЛПЛ, а, следовательно, к избыточной продукции ЛОНП, ХМ и повышению в крови уровня ТГ [29, 30]. При этом, по данным De Beeg F, et al. (2002), пациенты с СДЛП не отличались по частоте употребления алкоголя от лиц с генотипом $\epsilon 2\epsilon 2$, но без фенотипа СДЛП. Полученные противоречия могут быть связаны с оценкой лишь факта наличия потребления алкоголя без учета количества его употребления [12].

Следует обратить внимание на такое редкое заболевание как АпоЕ2 гомозиготная гломерулопатия, которая может встречаться у пациентов с генотипом $\epsilon 2\epsilon 2$ и фенотипом СДЛП (в мире описано 10 клинических случаев) и клинически проявляться нефротическим синдромом и гломерулосклерозом. Заболевание манифестирует в среднем возрасте и зачастую после длительного течения СД 2 типа [31, 32].

В реальной клинической практике врачи могут рассматривать одно из вышеперечисленных заболеваний и состояний, как единственную причину изменения липидного спектра у пациентов, даже не подозревая о СДЛП как о первопричине [5].

ССЗ у пациентов с СДЛП

Ремнанты ЛП являются крайне атерогенными и их накопление в плазме крови связано с повышенным риском развития ССЗ атеросклеротического генеза, в т.ч. периферического атеросклероза [33]. Пациенты с СДЛП имеют почти 10-кратное повышение риска развития ИБС по сравнению с пациентами без СДЛП [34]. В европейской когорте из 305 пациентов с СДЛП в возрасте $60,9 \pm 14,4$ лет распространенность ССЗ составила 29% (для ИБС — 19% и для периферического атеросклероза — 11%) [25]. Схожие результаты представлены и в российской выборке пациентов с СДЛП, распространенность ИБС в которой составила 27,8%, а периферического атеросклероза 11,1%. Средний возраст пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных или периферических артерий составил 42,5 года, что позволило авторам сделать вывод о раннем развитии ССЗ атеросклеротического генеза у этой категории пациентов [18].

Согласно анализу подгруппы участников проспективного когортного исследования SMART (Secondary Manifestations of ARterial disease), наличие генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ связано с более высокой распространенностью периферического атеросклероза и более высоким риском его возникновения по сравнению с $\epsilon 3\epsilon 3$ [35]. Полученные результаты согласуются и с другим исследованием, где помимо связи $\epsilon 2\epsilon 2$ с заболеваниями периферических сосудов, увеличивался риск наличия артериальной тромбоэм-

болии, аневризмы аорты и других артерий, но не аневризмы головного мозга или сердца [36].

Однако, анализируя генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда (ИМ) у россиян в исследовании “случай-контроль” (405 пациентов, перенесших ИМ, в сравнении со 198 пациентами из группы контроля без ССЗ), не было выявлено значимых различий между наличием генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ и ИМ у двух групп пациентов [37].

При оценке связи генотипа *APOE* с риском развития ишемического инсульта было показано, что этот риск выше у носителей генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ по сравнению с $\epsilon 3\epsilon 3$ [38]. По результатам более позднего метаанализа значимой связи между наличием аллеля $\epsilon 2$ и риском развития ишемического инсульта выявлено не было [39].

Артериальная гипертензия, длительность курения и повышенный уровень ТГ — независимые факторы риска развития ССЗ у пациентов с СДЛП. Именно такие результаты впервые были получены в недавнем когортном исследовании, где распространенность ССЗ при наличии артериальной гипертензии была наивысшей среди пациентов с СДЛП (51% по сравнению с 18% среди лиц без гипертензии). Аналогичным образом распространенность ССЗ была выше у курящих по сравнению с некурящими (36 vs 13%), а также у пациентов, имевших наибольший уровень ТГ (30 vs 15% при наименьшем уровне ТГ) [40].

Панкреатит — тяжелое осложнение СДЛП

Гипертриглицеридемия — третья по частоте причина развития острого панкреатита после злоупотребления алкоголем и желчнокаменной болезни, которая объясняет до 10% случаев острого панкреатита. Риск развития острого панкреатита составляет ~5% при уровнях ТГ >10,0 ммоль/л и 10-20% при значениях >20,0 ммоль/л [41]. Острый и рецидивирующий панкреатит — характерное грозное осложнение СДЛП, при котором исходно высокий у них уровень ТГ может усугубиться наличием сопутствующих метаболических заболеваний (СД 2 типа) и состояний (беременность). Описан ряд клинических случаев острого и рецидивирующего панкреатита как у взрослых пациентов с СДЛП, так и у детей [28, 42]. Чтобы предотвратить риск развития панкреатита у данной категории больных, необходимо своевременное выявление пациентов с СДЛП с последующим назначением патогенетической терапии.

Диагностика

Существует несколько способов диагностики СДЛП, отличающихся по удобству применения и надежности. Все методы условно можно разделить на биохимические и генетические.

Биохимические методы

Поскольку анализ стандартного липидного спектра не позволяет отличить СДЛП от ГЛП дру-

гих типов, для ее диагностики требуется применение специализированных диагностических методов. УЦФ — один из традиционных методов диагностики СДЛП, основанный на разделении ЛП на фракции по их плотности с помощью центрифугирования с последующим сканированием разделенных фракций оптическим методом. Существует ряд протоколов УЦФ, все они включают отделение ЛОНП от ЛНП и ЛВП. Во время УЦФ менее плотные ЛОНП флотируют в верхнюю часть пробирки, а ЛНП и ЛВП опускаются ко дну. После УЦФ верхняя и нижняя фракции разделяются с последующим измерением концентрации всех фракций ЛП. Соотношение ХС ЛОНП/ТГ >0,69, определенное с помощью УЦФ, считается золотым стандартом диагностики СДЛП. При этом можно заподозрить наличие СДЛП при соотношении ХС ЛОНП/ТГ, равном 0,57-0,69, в сочетании с другими клиническими признаками [16].

Альтернативой является электрофорез ЛП не-обработанной плазмы или сыворотки крови, т.е. без этапа ее разделения методом УЦФ. При электрофорезе происходит разделение ЛП по их размеру (с использованием агарозного либо полиакриламидного геля, слои которого содержат поры разного размера). Соответственно, ЛП в зависимости от размера частиц задерживаются в разных участках геля. В последующем анализируется изменение фракций ЛП, а именно увеличение или уменьшение ХС ЛНП (β -фракции) или ХС ЛОНП (пре- β -фракции), ХС ЛВП (α -ЛП) и ХМ при сравнении с нормой (референсным уровнем) с помощью сканирования на специальных устройствах, например денситометре [16]. Идентификация СДЛП осуществляется путем обнаружения широкой плоской β -полосы, которая охватывает как β -фракции, так и пре- β -фракции (рисунок 3).

Однако и УЦФ, и электрофорез требуют много времени для их проведения, являются дорогостоящими и недоступны для большинства клинических лабораторий, особенно в рутинной клинической практике. Кроме того, электрофорез в агарозном геле не всегда позволяет четко дифференцировать СДЛП от других ГЛП, а приготовление полиакриламидного геля является сложным и трудоемким процессом. Соответственно, необходима разработка более простых методов с высокой диагностической чувствительностью, способных верифицировать у пациентов СДЛП [16].

Предложен ряд алгоритмов, основанных на оценке различных соотношений между концентрациями АпоВ, общего ХС, ТГ, а также ХС, не связанного с ЛВП (ХС нелВП) [43]. Один из них — АпоВ-алгоритм, разработанный Sniderman AD, et al. (2010) (рисунок 4) [44], — является наиболее легким и доступным. Данный алгоритм основан на определении уровней АпоВ, ТГ и общего ХС.

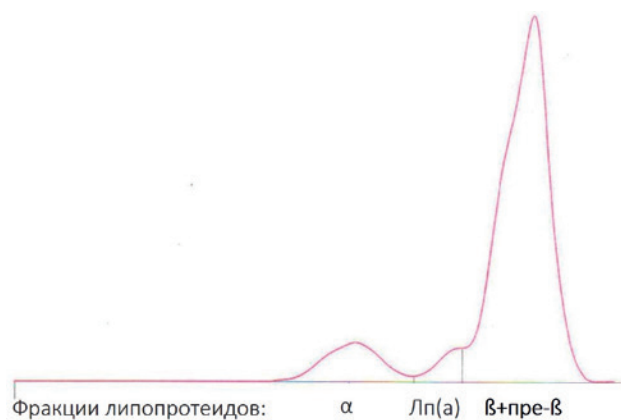


Рис. 3 Электрофорез липидных фракций при ГЛП III типа.

Согласно алгоритму, в случае выявления сниженного уровня АпоВ ($<1,20$ г/л), необходимо определить уровни ТГ и ХС; если $\text{ТГ} \geq 1,5$ ммоль/л, рассчитывают соотношения $\text{ТГ}/\text{АпоВ}$ и общий ХС/АпоВ. При значении ТГ (ммоль/л)/АпоВ (г/л) <10 или ТГ (мг/дл)/АпоВ (г/л) $<8,8$ и соотношении общий ХС (ммоль/л)/АпоВ (г/л) $\geq 6,2$ или общий ХС (мг/дл)/АпоВ (г/л) $\geq 2,4$, соответственно, диагностируется СДЛП.

Следует отметить, что ряд метаболических заболеваний и состояний, провоцирующих СДЛП, также приводят к подобным изменениям соотношений ЛП. В связи с этим целесообразным является дополнение биохимических алгоритмов генетической диагностикой СДЛП.

Генетическое тестирование

Генетическая вариабельность СДЛП была подробно обсуждена выше. Стоит помнить, что наиболее широко применяемые генетические тесты зачастую позволяют определить только наличие генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ с помощью двух ВНП (Arg176Cys и Cys130Arg). Однако в таком случае, аутосомно-доминантные формы СДЛП, отличные от данного генотипа, будут не диагностированы [16]. Учитывая вышесказанное, наиболее разумным представляется использование комбинации биохимических алгоритмов с последующим генетическим тестированием на наличие генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ и, в случае отсутствия его выявления, при высокой фенотипической вероятности СДЛП, проведение секвенирования ампликона 4 экзона *APOE* или даже секвенирования всей нуклеотидной последовательности гена *APOE* [5].

Каскадный скрининг

Большинство пациентов с СДЛП имеют генотип $\epsilon 2\epsilon 2$, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу и, поэтому, проведение генетического тестирования родственников не является обязательным. Однако у sibсов риск совместного

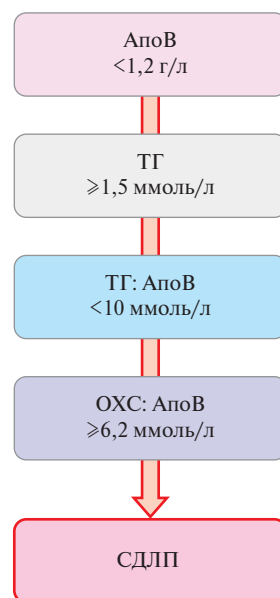


Рис. 4 АпоВ-алгоритм Sniderman AD, et al. (2010) [44].

Примечание: ОХС — общий ХС.

наличия генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$ выше, следовательно, будет актуальным сбор клинической информации у братьев и сестер, включая оценку липидного спектра и наличия сопутствующих метаболических заболеваний, с дальнейшим решением вопроса о генетическом скрининге на СДЛП. В случае наличия аутосомно-доминантной формы СДЛП, обязательно проведение фенотипического и генетического каскадного скрининга родственникам проба́нда [16].

Лечение

Лечение пациентов с СДЛП основывается на руководящих принципах современных рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена, а именно первоочередной необходимости определения уровня сердечно-сосудистого риска (ССР) с целью установки целевого уровня ХС ЛНП [1,2]. Однако, учитывая тот факт, что генотип $\epsilon 2\epsilon 2$ ассоциируется с более низким уровнем ХС ЛНП по сравнению с другими генотипами *APOE*, а уровень ТГ зачастую может быть $>4,5$ ммоль/л (ограничение для формулы Фридвальда), наиболее верным решением представляется оценка уровня ХС неЛВП, который отражает содержание всех атерогенных частиц (ЛП, богатых ТГ, включая ЛОНП, ХМ и ремнанты, а также ЛНП) [24].

При недостижении целевого уровня ХС неЛВП рекомендован прием максимально возможной ГЛТ (статины и/или эзетимиб, и/или ингибиторы PCSK9) с добавлением к терапии фенофибрата, если уровень ТГ сохраняется на уровне $\geq 2,3$ ммоль/л. Важно, что при исходном уровне ТГ $\geq 5,0$ ммоль/л прием фенофибрата следует начинать немедленно.

В случае недостижения уровня ТГ $<2,3$ ммоль/л на фоне добавления к терапии фенофибрат или при его непереносимости возможно добавление этиловых эфиров омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2-4 г/сут. (Омакор) [2]. Согласно европейским рекомендациям ESC/EAS (European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension) по коррекции дислипидемий, у пациентов высокого и очень высокого ССР с уровнем ТГ 1,5-5,6 ммоль/л, несмотря на прием статинов в максимально переносимой дозе, возможно добавление к терапии этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты, икозапент этил, 4 г/сут. (Vascepa), прием которого по данным исследования REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial) способствовал снижению уровня ТГ на 19,7% у пациентов с исходным уровнем ТГ 1,52-5,63 ммоль/л по сравнению с группой плацебо за первый год наблюдения [1, 45]. При выраженной гипертриглицеридемии необходимо рассмотреть вопрос о направлении пациентов на экстракорпоральную терапию-плазмаферез [2]. С учетом вышесказанного можно констатировать, что комбинированная ГЛТ, включающая фенофибрат, — это оптимальное решение для пациентов с СДЛП. При анализе 305 пациентов с СДЛП из 4 европейских стран 74% принимали ГЛТ. Из них 46% принимали высокоинтенсивную ГЛТ, снижающую уровень ХС ЛНП $>40\%$. При этом комбинированную ГЛТ (статинов и фибрат) принимали только 10% пациентов. Средний уровень ХС неЛВП у пациентов, принимающих ГЛТ, составил $3,97 \pm 2,00$, ХС ЛНП — $2,48 \pm 1,44$ ммоль/л [25]. Таким образом, целевой уровень ХС неЛВП не был достигнут ни у одного пациента, что может свидетельствовать о некорректном назначении гиполипидемических препаратов данной категории больных. При оценке эффективности ГЛТ у 11 пациентов с СДЛП в российской выборке, ни один пациент из категории очень высокого ССР не достиг целевого уровня ХС неЛВП, а уровень ТГ $<1,7$ ммоль/л был достигнут лишь у 27% пациентов с СДЛП. При этом 1 пациент принимал монотерапию фенофибратом, 4 — высокоинтенсивную терапию аторвастатином (40 мг/сут.), 4 — монотерапию розувастатином от умеренной до высокоинтенсивной и 2 пациента принимали комбинированную ГЛТ розувастатином 10 мг/сут. в сочетании с фенофибратом. Таким образом, недостижение целевых показателей ЛП и прием нерациональной ГЛТ приводит к тому, что пациенты с СДЛП остаются недолеченными [18].

Рассматривая лечение пациентов с СДЛП, нельзя не упомянуть изменение образа жизни, включающее в себя соблюдение гиполипидемической диеты с ограничением потребления насыщенных жиров и простых сахаров, а также отказ от приема алкоголя. Также, учитывая значительный вклад

в развитие фенотипа СДЛП сопутствующих метаболических заболеваний, необходимо своевременное их выявление и лечение [6].

Профилактика

Для проявления фенотипа СДЛП характерно наличие метаболических заболеваний и состояний, а также возможно наличие дополнительных генетических факторов, поэтому представляется актуальным внедрение концепции ранней генетической диагностики с целью верификации генотипов, ответственных за развитие СДЛП. Проведение генетического тестирования в раннем детстве, периоде формирования привычек здорового образа жизни, может способствовать первичной профилактике СДЛП. Помимо этого, в случае выявления у пробаанда аутосомно-доминантной формы заболевания возможен каскадный скрининг родственников и, в случае выявления у родственников патогенного ВНП, наиболее раннее начало профилактических мероприятий. Таким образом, раннее выявление генотипов, ответственных за развитие СДЛП, путем проведения генетического скрининга с актуализацией первичной профилактики, способно предотвратить развитие фенотипа СДЛП и, тем самым, снизить риск развития ССЗ и инвалидизацию у данной категории больных, что может быть экономически эффективной стратегией [11].

Кроме того, проведение генетического тестирования может влиять на приверженность пациентов к соблюдению медикаментозной терапии и здоровому образу жизни, что было показано на пациентах с СГХС. При этом у пациентов с СДЛП подобные исследования не проводились [46].

Заключение

СДЛП — наследственное заболевание с высоким риском развития коронарного и периферического атеросклероза, а также острого панкреатита, с недооцениваемой распространенностью, способное в отсутствие своевременной диагностики и лечения привести к сердечно-сосудистой смерти и панкреонекрозу.

Однако, несмотря на фатальные последствия как для самого пациента, так и для здравоохранения в целом, в реальной клинической практике заболевание может быть упущено. Это обусловлено высокой гетерогенностью клинических проявлений, наличием сопутствующих метаболических заболеваний, невозможностью точной постановки диагноза с помощью простых лабораторных анализов, а также в основном рецессивным типом наследования с отсутствием семейного анамнеза ССЗ.

Несмотря на то, что золотым стандартом диагностики СДЛП остается УЦФ, в настоящее время активно разрабатываются и обсуждаются новые упрощенные лабораторно-диагностические алго-

ритмы, такие как АпоВ-алгоритм, основанный на определении уровня АпоВ и оценке различных соотношений ЛП, призванный сделать постановку диагноза СДЛП более доступной. Чтобы применить последовательный научно-обоснованный подход к идентификации пациентов с СДЛП, клиницисту необходимо знать основополагающие фе-

нотипические особенности заболевания, включающие в себя как клинические проявления заболевания, так и его генетическую основу.

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

Литература/References

- 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(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Journal of atherosclerosis and dyslipisemias*. 2020;11(1):38. (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;11(1):38. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Blum CB. Type III Hyperlipoproteinemia: still worth considering? *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(2):119-24. doi:10.1016/j.pcad.2016.07.007.
- Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т.В., Мешков А.Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100.
- Koopal C, Marais AD, Westerink J, et al. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: a pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):12-23. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.001.
- Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(2):133-9. doi:10.1097/MED.0000000000000316.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*. 2009;50:S183-8. doi:10.1194/jlr.R800069-JLR200.
- Marais AD, Solomon GAE, Blom DJ. Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(1):46-62. doi:10.3109/10408363.2013.870526.
- Rall SC, Newhouse YM, Clarke HR, et al. Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E phenotype E3/3. Structure and genetics of an apolipoprotein E3 variant. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1095-101. doi:10.1172/JCI113988.
- Vezeridis AM, Drosatos K, Zannis VI. Molecular etiology of a dominant form of type III hyperlipoproteinemia caused by R142C substitution in apoE4. *J Lipid Res*. 2011;52(1):45-56. doi:10.1194/jlr.M008409.
- Limonova AS, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Case Report: Hypertriglyceridemia and Premature Atherosclerosis in a Patient With Apolipoprotein E Gene $\epsilon 2\epsilon 1$ Genotype. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:1-6. doi:10.3389/fcvm.2020.585779.
- De Beer F, Stalenhoef AF, Hoogerbrugge N, et al. Expression of type III hyperlipoproteinemia in apolipoprotein E2 (Arg158→Cys) homozygotes is associated with hyperinsulinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):294-9. doi:10.1161/hq0202.102919.
- Henneman P, Van Der Sman-de Beer F, Moghaddam PH, et al. The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(5):620-8. doi:10.1038/ejhg.2008.202.
- Evans D, Beil FU. The D9N, N291S and S447X variants in the lipoprotein lipase (LPL) gene are not associated with Type III Hyperlipidemia. *BMC Med Genet*. 2007;8(1):1-6. doi:10.1186/1471-2350-8-56.
- Hopkins PN, Brinton EA, Nanjee MN. Hyperlipoproteinemia type 3: the forgotten phenotype. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):440. doi:10.1007/s11883-014-0440-2.
- Boot CS, Luva A, Neely RD. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(7):458-69. doi:10.1080/10408363.2020.1745142.
- Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci*. 2020;16(5):993. doi:10.5114/aoms.2019.86972.
- Malyshev PP, Tyurina AV, Rozhkova TA, et al. Familial dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia). *Eurasian Heart J*. 2019;(1):42-6. (In Russ.) Малышев П.П., Тюрина А.В., Рожкова Т.А. и др. Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа). Евразийский кардиологический журнал. 2019;(1):42-6.
- Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G, et al. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1383-9. doi:10.1016/j.jacl.2018.09.006.
- Boot CS, Middling E, Allen J, et al. Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem*. 2019;65(2):313-20. doi:10.1373/clinchem.2018.292425.
- Rothschild M, Duhon G, Riaz R, et al. Pathognomonic palmar crease xanthomas of apolipoprotein E2 homozygosity-familial dysbetalipoproteinemia. *JAMA dermatology*. 2016;152(11):1275-6. doi:10.1001/jamadermatol.2016.2223.
- Blom DJ, Byrnes P, Jones S, et al. Dysbetalipoproteinaemia — clinical and pathophysiological features. *S Afr Med J*. 2002;92(11):892-7.
- Morganroth J, Levy RI, Fredrickson DS. The biochemical, clinical, and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann Int Med*. 1975;82(2):158-74. doi:10.7326/0003-4819-82-2-158.
- Heidemann BE, Wolters FJ, Kavousi M, et al. Risk factors for the presence and development of Familial Dysbetalipoproteinemia in subjects from the general population with an APOE2E2 genotype. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):2982. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2982.
- Koopal C, Retterstøl K, Sjouke B, et al. Vascular risk factors, vascular disease, lipids and lipid targets in patients with familial dysbetalipoproteinemia: a European cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2015;240(1):90-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.046.

26. Smelt AHM, De Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: clinical, biochemical, and genetic aspects. *Seminars in vascular medicine*. 2004;4(3):249-57. doi:10.1055/s-2004-861492.
27. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci*. 2009;16(5):431-7. doi:10.1177/1933719108330569.
28. Chuang TY, Chao CL, Lin BJ, et al. Gestational hyperlipidemic pancreatitis caused by type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/E2 homozygote. *Pancreas*. 2009;38(6):716-7. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ac6dc1.
29. Castro Cabezas M, Botham KM, Mamo JC, et al. Novel aspects of nonfasting lipemia in relation to vascular biology. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:419015. doi:10.1155/2012/419015.
30. Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):74-81. (In Russ.) Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):74-81. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
31. Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, et al. Apolipoprotein E-related glomerular disorders. *Kidney Int*. 2020;97(2):279-88. doi:10.1016/j.kint.2019.10.031.
32. Kawanishi K, Sawada A, Ochi A, et al. Glomerulopathy with homozygous apolipoprotein e2: a report of three cases and review of the literature. *Case Rep Nephrol Dial*. 2013;3(2):128-35. doi:10.1159/000356849.
33. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-36. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
34. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1003-12. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.062.
35. Koopal C, Geerlings MI, Muller M, et al. The relation between apolipoprotein E (APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2016;246:187-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.009.
36. Lumsden AL, Mulugeta A, Zhou A, et al. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*. 2020;59:102954. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102954.
37. Kukava NG, Titov BV, Osmak GJ, et al. Multilocus analysis of genetic susceptibility to myocardial infarction in Russians: replication study. *Acta Naturae*. 2017;9(4):74-83.
38. Khan TA, Shah T, Prieto D, et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals. *Int J Epidemiol*. 2013;42(2):475-92. doi:10.1093/ije/dyt034.
39. Wei LK, Au A, Menon S, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and ischemic stroke: meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(11):2482-93. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.
40. Paquette M, Bernard S, Paré G, et al. Triglycerides, hypertension, and smoking predict cardiovascular disease in dysbetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2020;14(1):46-52. doi:10.1016/j.jacl.2019.12.006.
41. Abou Saleh M, Mansoor E, Cooper GS. Case of familial hyperlipoproteinemia type III hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: Role for outpatient apheresis maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(40):7332-6. doi:10.3748/wjg.v23.i40.7332.
42. Fung M, Hill J, Cook D, et al. Case series of type III hyperlipoproteinemia in children. *BMJ Case Rep*. 2011:bcr0220113895. doi:10.1136/bcr.02.2011.3895.
43. Paquette M, Bernard S, Blank D, et al. A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):431-7. doi:10.1016/j.jacl.2020.06.004.
44. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(6):335-46. doi:10.1038/nrendo.2010.50.
45. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New Eng J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
46. Nomura A, Tada H, Okada H, et al. Impact of genetic testing on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia (GenTLe-FH): a randomised waiting list controlled open-label study protocol. *BMJ Open*. 2018;8(12):e023636. doi:10.1136/bmjopen-2018-023636.

Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии

Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С.

Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». Владикавказ, Россия

В обзоре обсуждается вопрос о механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, а также оптимизация способов их профилактики и лечения. Проведенные в последние годы экспериментальные и клинические исследования показали важную роль сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Ишемия миокарда, активация свободнорадикальных процессов, нарушение биоэнергетики инициируют снижение уровня продукции оксида азота — основного вазодилататора. В этой связи интерес ученых направлен на поиск новых лекарственных препаратов, способных воздействовать на основные патогенетические звенья ишемической болезни сердца. Препаратами выбора в настоящее время остаются статины. Однако они не всегда эффективны, неоднозначно влияют на показатели окислительного потенциала клеток миокарда и функцию эндотелия. Более того, ингибирование мевалонового пути синтеза холестерина сопровождается дефицитом коэнзима Q₁₀ — основного клеточного антиоксиданта, защищающего фосфолипиды клеточных мембран от свободных радикалов. Обсуждается вопрос о целесообразности

применения коэнзима Q₁₀ в комплексном лечении и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза, оксид азота, холестерин, липопротеины, статины, коэнзим Q₁₀.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/02-2021

Рецензия получена 21/03-2021

Принята к публикации 20/06-2021



Для цитирования: Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q₁₀ в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2793. doi:10.15829/1728-8800-2021-2793 

Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease

Dzugkoev S. G., Garmash O. Yu., Dzugkoeva F. S.

Institute of Biomedical Research — a branch of the Vladikavkaz Research Center. Vladikavkaz, Russia

The review discusses atherosclerosis-related mechanisms of cardiovascular disease development, as well as the optimization of their prevention and treatment methods. Recent experimental and clinical studies have shown the important role of vascular endothelium in the development and progression of atherosclerosis. Myocardial ischemia, activation of free-radical processes and impaired bioenergetics initiate a decrease in production of nitric oxide, which plays major vasodilator role. In this regard, the scientists is interested in the search for new drugs that can affect the main pathogenetic links of coronary artery disease. Statins are currently the drugs of choice. However, they are not always effective and have an ambiguous effect on oxidative potential of myocardial cells and endothelial function. Moreover, inhibition of mevalonic pathway for cholesterol synthesis is accompanied by a deficiency of coenzyme Q₁₀, which is the central cellular antioxidant that protects phospholipids of cell membranes from free radicals.

Rationale of using coenzyme Q₁₀ in the complex treatment and secondary prevention of cardiovascular diseases, including coronary artery disease, is discussed.

Keywords: coronary artery disease, lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, nitric oxide, cholesterol, lipoproteins, statins, coenzyme Q₁₀.

Relationships and Activities: none.

Dzugkoev S. G.* ORCID: 0000-0002-0597-6104, Garmash O. Yu. ORCID: 0000-0001-5934-6186, Dzugkoeva F. S. ORCID: 0000-0002-4208-8157.

*Corresponding author:

biohimik-bog@mail.ru, Garmash.ok@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: biohimik-bog@mail.ru, Garmash.ok@mail.ru

Тел.: + 7 (918) 821-16-10

[Дзугкоев С. Г.* — д.м.н., зав. отделом патофизиологии института, ORCID: 0000-0002-0597-6104, Гармаш О. Ю. — сотрудник (лаборант) отдела патофизиологии института, ORCID: 0000-0001-5934-6186, Дзугкоева Ф. С. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела патофизиологии института, ORCID: 0000-0002-4208-8157].

Received: 03/02-2021

Revision Received: 21/03-2021

Accepted: 20/06-2021

For citation: Dzugkoev S. G., Garmash O. Yu., Dzugkoeva F. S. Pathogenetic rationale for using an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-

coenzyme A reductase and an antioxidant coenzyme Q₁₀ in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2793. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2793

АОС — антиоксидантная система, АФК — активные формы кислорода, ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ФК — функциональный класс, ХСН — сердечная недостаточность, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, NO — оксид азота.

Изучение механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и оптимизация способов их лечения остается актуальной проблемой в мире и в России, в частности. Актуальность изучения этой патологии обусловлена ее лидирующей позицией среди причин, вызывающих рост показателей инвалидности и смертности среди лиц трудоспособного возраста [1, 2]. На фоне атеросклероза венечных артерий и ишемии миокарда образуются активные формы кислорода (АФК), которые индуцируют процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитие окислительного стресса. В этих условиях холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) подвергается окислительной модификации, что повышает его атерогенность. Следует отметить данные клинических и экспериментальных исследований, показавших роль окислительного стресса в нарушении обмена ХС, нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов и сниженной продукции оксида азота (NO) — основного вазодилатирующего фактора — в развитии дисфункции эндотелия (ДЭ). Поэтому становится понятным внимание ученых к поиску препаратов, снижающих уровень ХС в крови и способствующих восстановлению функции эндотелия сосудов. Анализируя данные литературы, следует отметить, что препаратами выбора оказались ингибиторы синтеза ХС на стадии мевалоновой кислоты — статины, которые одновременно вызывают подавление образования двух компонентов антиоксидантной системы (АОС) — коэнзима Q₁₀ и селенопротеидов. В связи с этим некоторые клинические исследования демонстрируют при терапии статинами побочные явления — миалгии, рабдомиолиз, почечную недостаточность. Имеются единичные экспериментальные исследования, подтверждающие снижение содержания коэнзима Q₁₀ в организме на фоне ингибиторов синтеза ХС.

Целью обзора является анализ современных данных литературы о роли метаболических нарушений в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и других кардиальных патологий, а также патогенетически обоснованная оптимизация методов лечения и профилактики.

Методологические подходы, используемые в обзоре, основываются на изучении достаточного количества источников литературы в плане реализа-

ции поставленной цели. В процессе анализа данных литературы использован критический подход к изучаемым работам, их соответствие адекватности статистическим методам и разная научная платформа подходов к обсуждаемой проблеме. Особое внимание уделено рассмотрению причинно-следственных связей метаболических нарушений, включая ПОЛ, нарушения АОС, возможности образования NO и транспорта ХС в составе липопротеинов плазмы крови. Эти процессы рассматриваются в плане их участия в развитии сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС. Рассматриваются также возможные пути их коррекции.

Эпидемиологические исследования выявили так называемые факторы риска, связанные с образом жизни, метаболическими и генетическими характеристиками. Их наличие способствует развитию болезней, обусловленных атеросклерозом. В ходе многочисленных исследований доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем общего ХС, ХС ЛНП и ССЗ атеросклеротического генеза [3]. В то же время снижение содержания в крови ХС ЛНП сопровождается уменьшением частоты сердечно-сосудистых катастроф [4]. Наиболее часто встречающейся формой ССЗ является ИБС, для которой характерно нарушение баланса между кровотоком в венечных артериях и метаболическими потребностями миокарда.

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в этой области, показали важную роль сосудистого эндотелия в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения артериального русла [4-6]. Сосудистый эндотелий рассматривается как системный изолированный орган, участвующий в регуляции центральной и региональной гемодинамики, гемокоагуляционной и иммунной систем, воспалительной реакции и ряда других функций. Однако особо важная роль в аспекте микроциркуляторной гемодинамики придается вазорегулирующей способности, связанной с продукцией NO, который синтезируется эндотелиальными клетками [7, 8]. Физиологический уровень NO определяется уровнем экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), наличием субстрата синтеза L-аргинина, а также интенсивностью свободно-радикального окисления. Синтез NO происходит в определенном режиме небольшими

порциями и зависит от концентрации Ca^{2+} в NO-синтезирующей клетке. Освободившийся из эндотелиоцитов NO диффундирует в гладкомышечные клетки и запускает каскад реакций, завершающийся миорелаксацией и вазодилатацией.

Активация свободно-радикальных процессов, нарушение внутриклеточного энергетического обмена, характерные для ИБС, вызывают ингибирование экспрессии eNOS и перекисную модификацию молекулы NO. Эту совокупность метаболических изменений, вызывающих повреждение сосудистого эндотелия у больных ИБС, можно рассматривать как общий патологический процесс, называемый ДЭ. Нарушение NO-образующей функции эндотелия приводит не только к ускоренному развитию атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, но и препятствует эффективности действия лекарственных средств: антиангинальных и антигипертензивных. Причина этого заключается в нарушении взаимодействия в системе L-аргинин-eNOS-NO [7-9].

Поддержанию активности свободно-радикальных процессов у больных ИБС способствует недостаток восстановленных коферментов: тетрагидробиоптерина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД(Ф)-Н), а также флавиновых. Причиной образования АФК может оказаться и так называемое “разобщение” eNOS, которая состоит из двух субъединиц (редуктазной и оксидазной) т.е. разделение процессов восстановления молекулярного кислорода с окислением L-аргинина [10].

В этих условиях происходит значительное увеличение синтеза АФК и продукта реакции NO с супероксиданион радикалом с образованием пероксинитрита. При гиперхолестеринемии наблюдается нарушение активности АОС, включая глутатионовый механизм — важнейший физиологический путь элиминации активных радикалов [11].

Таким образом, одним из существенных факторов риска развития ИБС является окислительный стресс, а также окислительная химическая модификация ЛНП, в связи с чем они становятся неизвестными ЛНП-рецепторами. Свое участие вносит аполипопротеин (апо) В-100. Нарушение аффинности взаимодействия ЛНП с апо В, Е-рецепторами приводит к снижению утилизации ХС клетками тканей и увеличению его концентрации в крови. Поэтому модифицированные ЛНП поглощаются макрофагами, на поверхности которых экспрессируются “скэвенджер”-рецепторы, способные осуществлять неконтролируемый захват ЛНП; в результате образуются пенные клетки, которые накапливаются и откладываются в субэндотелиальном пространстве. Развивается липоидоз сосудистой стенки, происходит миграция гладкомышечных клеток из медиа в интиму, усиление их пролиферации и ускоренное развитие атеросклероза [12-14]. Дисбаланс между прооксидантами и ан-

тиоксидантами определяет развитие, прогрессирование окислительного стресса и, в результате, свободнорадикальной патологии. Очевидно, что при патологии сердечно-сосудистой системы важно оценивать реальное соотношение всех взаимодействующих патогенетических факторов. В связи с этим дальнейшее изучение факторов риска возникновения атеросклероза и его осложнений не теряет своей актуальности [4, 5, 15, 16].

Анализ вышеизложенного позволяет заключить, что ДЭ проявляется нарушением взаимозависимых сосудорасширяющих и сосудосуживающих реакций. Повышение экспрессии локальных вазоактивных веществ при артериальной гипертензии, курении, ожирении, гиперхолестеринемии (модифицируемые факторы риска) и наследственность (немодифицируемый фактор) может приводить к повреждению структуры сосудистой стенки, адгезии моноцитов, фагоцитирующих перекисномодифицированные ЛНП [17, 18]. Принимая во внимание роль этих факторов в патогенезе атеросклероза и нарушении коронарной гемодинамики, становится понятным пристальное внимание ученых к поиску препаратов, снижающих уровень ХС ЛНП и степень риска развития инфаркта миокарда (ИМ). В этом плане стратегия лечения последующих осложнений, именуемая как вторичная профилактика, должна быть направлена на торможение прогрессирования и, возможно, на достижение частичного регресса атеросклероза венечных артерий, что позволит уменьшить количество случаев госпитализации и преждевременной смерти.

Медикаментозная составляющая вторичной профилактики включает препараты гемодинамического плана и гиполипидемического действия — статины [19, 20]. Статины ингибируют ключевую реакцию синтеза ХС, действуя на активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазу. Снижение внутриклеточной концентрации ХС сопровождается повышением экспрессии на поверхности клеток рецепторов к ЛНП, что приводит к снижению уровня ХС ЛНП в крови [21, 22]. В настоящее время статины широко применяются в медицине как препараты, снижающие уровень общего ХС, в основном, за счет снижения ХС ЛНП, и способные оказывать косвенное влияние на состояние окислительного стресса. Рандомизированное широкомасштабное исследование показало благоприятное влияние статинов на прогноз у больных ССЗ [23]. Более того, данные литературы свидетельствуют о способности статинов оказывать антиоксидантное действие и повышать экспрессию eNOS и продукцию NO у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [24]. Применение статинов также важно при рестенозировании после операции, поскольку процессы ПОЛ вовлекаются в патогенез и этого состояния [22].

В то же время следует отметить, что целевой уровень общего ХС и ХС ЛНП достигается не более чем у 7–15% пациентов очень высокого риска и от 15–30% у пациентов высокого риска [25]. Более того, согласно данным литературы, высокие дозы статинов у некоторых больных вызывают такие побочные явления как миопатия, рабдомиолиз и почечная недостаточность. Возможна индивидуальная непереносимость статинов у больных с гиперхолестеринемией; более того, существуют данные литературы о способности статинов оказывать прооксидантное действие [26–28]. Показано, что лечение лекарственными препаратами, ингибирующими биосинтез ХС, приводит к подавлению синтеза изопrenoидов и селенопротеидов, при этом страдает образование двух компонентов АОС — коэнзима Q_{10} и глутатионпероксидазы [29]. Поэтому сопутствующие нарушения при лечении статинами могут быть объяснимы возникновением дефицита коэнзима Q_{10} — промежуточного переносчика электронов (e^-) в митохондриальной цепи переноса электронов мышечных клеток [30].

Известно, что по мевалоновому пути осуществляется синтез не только ХС, но и жизненно-необходимого коэнзима Q_{10} — основного клеточного антиоксиданта, защищающего фосфолипидный слой кардиомиоцитов от свободных радикалов. Действительно, снижение содержания коэнзима Q_{10} при терапии статинами выявлено не только клинически, но и подтверждено экспериментально [27–30]. Дефицит коэнзима Q_{10} сопровождается существенным снижением уровня макроэргических фосфатов (аденозинтрифосфата, АТФ, и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных. Такое нарушение энергообразования подтверждает роль коэнзима Q_{10} в синтезе АТФ [30]. Таким образом, синтез ХС и неконтролируемый захват ЛНП интимой сосудов при окислительном стрессе у больных ИБС может быть ингибирован конкурентно эффективным антиоксидантом природного происхождения, а именно коэнзимом Q_{10} [31].

В литературе имеются неоднозначные сведения о влиянии статинов, свидетельствующие как об опосредованном “антиоксидантном” действии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, так и их прооксидантным действием [32]. Вместе с тем, коррекция липидного спектра плазмы крови и функционального состояния эндотелия сосудов, ингибирование активности свободнорадикальных процессов в настоящее время являются основополагающими факторами первичной и вторичной профилактики метаболических нарушений при ИБС [33]. В связи с этим понятен интерес к использованию в клинической практике регуляторов липидного спектра и антиоксиданта эндогенного происхождения убихинона — коэнзима Q_{10} . Коэнзим Q_{10} как ком-

понент дыхательной цепи оптимизирует электрон-транспортные процессы во внутренней мембране митохондрий клеток ишемизированного миокарда и энергообразование. Более того, в литературе имеются сведения о том, что включение в терапию коэнзима Q_{10} и других синтетических фенольных антиоксидантов, в частности пробуккола, тиотриазолина, препятствует образованию окислительно-модифицированных ЛНП [34]. Таким образом, имеющиеся данные литературы, указывают на взаимосвязь содержания антиоксидантов и функциональной способности миокарда не только при ИБС, но и при прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Создается представление об актуальности применения убихинона в сочетании с регуляторами липидного спектра крови с целью профилактики и лечения свободно-радикальных проявлений при ИБС и других кардиальных патологиях [35, 36].

Следует отметить также, что при дефиците коэнзима Q_{10} прооксидантные свойства может проявлять основной антиоксидант ЛНП — L-токоферол (витамин Е). Экспериментально установлено, что избыток в пище витамина Е снижает антиоксидантную активность соответствующих ферментов в эритроцитах кроликов, в пищу которым добавляли транс-жирные кислоты [37]. В то же время, поскольку углеводородный радикал убихинона синтезируется из мевалоната, можно полагать его содружественную реакцию с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в синтезе ХС. Итак, коэнзим Q_{10} обладает двойным антиоксидантным действием — собственным и поддерживает восстановленную форму L-токоферола. В эксперименте у кроликов на модели атеросклероза было установлено, что добавление в пищу коэнзима Q_{10} сопровождалось более низкими показателями окислительного стресса, а концентрация коэнзима Q_{10} в ЛНП была достоверно выше по сравнению с контролем [37]. Эти данные подтверждают, что коэнзим Q_{10} препятствует развитию окислительного стресса и окислительной модификации ЛНП.

Следует отметить участие этих систем не только при ИБС, но и при других кардиальных патологиях. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании на 73 больных, перенесших острый ИМ, и получавших на фоне стандартной терапии коэнзим Q_{10} такие сердечно-сосудистые события, как нефатальный ИМ и кардиальная смерть, встречались реже [38]. При остром коронарном синдроме убихинон существенно снижает уровень ХС ЛНП и повышает ХС липопротеинов высокой плотности [38].

При экспериментальном вирусном миокардите у мышей, леченных коэнзимом Q_{10} , выживаемость была значительно выше, чем у животных контрольной группы — 46,8 vs 14,3% ($p < 0,01$). При этом со-

держание коэнзима Q_{10} было выше, а активность креатинкиназы-МВ — ниже [38]. Имеются данные литературы, свидетельствующие о способности коэнзима Q_{10} предотвращать повреждения миокарда, вызванные процедурой реперфузии в эксперименте, так же, как и при непосредственной ишемии миокарда. Эти позитивные изменения были характерны для влияния холодового стресса на миокард, что имеет клиническое значение при операциях в условиях гипотермии [39]. Данными литературы установлено, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ухудшения сократительной способности миокарда снижается, соответственно, и уровень коэнзима Q_{10} [40].

Результаты метаанализа, включившего 13 двойных слепых рандомизированных исследований, показали, что у 90% больных имели место позитивные изменения в виде перехода в более легкий функциональный класс (ФК) при ХСН, а также повышение толерантности к физической нагрузке и снижение частоты госпитализаций [41]. В 2003г было начато многоцентровое двойное слепое исследование Q-simbio, в котором 550 больных с ХСН III-IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association) были рандомизированы в группы, получавшие либо плацебо, либо коэнзим Q_{10} в дозе 100 мг 3 раза/сут. Длительность наблюдений предполагалась >2 лет, учитывались конечные точки: сердечно-сосудистая смерть и внеплановая госпитализация больных. Была выявлена тенденция к улучшению течения болезни и снижению частоты наступления конечных результатов — смерти и необходимости в госпитализации [38-41]. Эти же авторы по результатам собственного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению коэнзима Q_{10} установили снижение класса тяжести ХСН. Исследования, проведенные в Италии на 2664 больных ХСН II и III ФК на базе 173 центров в течение 3 мес., показали улучшение со стороны таких показателей, как цианоз (78,1%), отеки (78,6%), субъективное ощущение больными аритмии (63,4%), бессонница (66,28%), головокружение (73,1%). Уменьшение трех или более симптомов наблюдалось у 54% больных [40, 41].

На основании этих данных авторы отмечают повышение эффективности комплексного лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы статина-

ми с применением коэнзима Q_{10} у больных с ХСН тяжелых ФК, существенное улучшение динамики болезни, препятствие развитию тяжелых клинических осложнений, требующих лечения в стационаре. Дополнение убихинона к терапии больных с диастолической дисфункцией также способствовало достоверному улучшению показателей деятельности сердца. Таким образом, коэнзим Q_{10} является важным патогенетически обоснованным дополнением лечения и вторичной профилактики сосудистых осложнений при сердечно-сосудистых патологиях.

Заключение

Достижение адекватного метаболического контроля у больных ИБС и другими ССЗ является основным принципом лечения и профилактики этих заболеваний. Интенсификация свободнорадикального окисления, имеющая патогенетическое значение при ишемии миокарда в условиях лечения статинами и дефицита коэнзима Q_{10} может приводить к нежелательным последствиям. Данные клинических и экспериментальных исследований в условиях окислительного стресса показали целесообразность не только монотерапии статинами, но и использования антиоксиданта коэнзима Q_{10} в комплексном лечении сердечно-сосудистой патологии. Такая комбинированная терапия препятствует развитию дисфункции эндотелия и атеросклеротического поражения сосудов. Перспективность такого методического подхода к лечению и профилактике ССЗ определяется регуляцией обмена и транспорта ХС и оптимизацией электрон-транспортной функции дыхательной цепи, улучшением энергетического баланса кардиомиоцитов и конкурентным ингибированием синтеза ХС. Все это может служить обоснованием целесообразности применения убихинона в комплексном лечении и вторичной профилактике ССЗ. Вместе с тем исследования в таком аспекте продолжаются, появляются новые фармакологические препараты, в т.ч. на основе моноклональных антител, направленные на регуляцию функционирования рецепторов ЛНП и, соответственно, содержания ХС.

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

Литература/References

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(1):5-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5-10. doi:10.15829/1728-8800-2012-1-5-10.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;36:2696-705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis

- Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Guidelines for the management of DLP: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению ДЛП: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
5. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. Curr Opin Lipidol. 2016;27:473-83. doi:10.1097/MOL.0000000000000330.
6. Dorofeeva SG, Mansimova OV, Konoplya EN, et al. The role of cytoprotectors in the treatment of ischemic heart disease. "Innovations in medicine": materials of the seventh international scientific conference. Kursk. 2016;26-9. (In Russ.) Дорофеева С.Г., Мансимова О.В., Конопля Е.Н. и др. Роль цитопротекторов в лечении ишемической болезни сердца. "Инновации в медицине": материалы седьмой международной научной конференции. Курск. 2016;26-9.
7. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:764-85. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.005.
8. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017;129(4):430-5. doi:10.1080/00325481.2017.1292107.
9. Bovtyushko PV, Grishaev SL, Filipov A, et al. Markers of subcellular atherosclerosis in assessing the ten-year risk of developing cardiovascular events. CardioСоматика. 2015;4(6):12-5. (In Russ.) Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филипов А.Е. и др. Маркеры субклеточного атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий. КардиоСоматика. 2015;4(6):12-5.
10. Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Metel'skaya VA. Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(8):63-8. (In Russ.) Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Метельская В.А. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(8):63-8.
11. Kontorshchikova KN, Tihomirova YUR, Ovchinnikov AN, et al. The use of indicators of free radical oxidation in the oral fluid as markers of the functional state of athletes. Modern technologies in medicine. 2017;3(9):82-6. (In Russ.) Конторщикова К.Н., Тихомирова Ю.Р., Овчинников А.Н. и др. Использование показателей свободнорадикального окисления в ротовой жидкости в качестве маркеров функционального состояния спортсменов. Современные технологии в медицине. 2017;3(9):82-6. doi:10.17691/stm2017.9.3.11.
12. Khanna RS, Negi R, Pande D, et al. Markers of Oxidative Stress in Generalized Anxiety Psychiatric Disorder: Therapeutic Implications. J Stress Physiol Biochem. 2012;8(2):32-8.
13. Pavlova EA. The influence of antioxidant therapy on lipid peroxidation and antioxidant protection in ischemic heart disease. Actual problems of transport medicine. 2017;1(47):134-7. (In Russ.) Павлова Е.А. Влияние антиоксидантной терапии на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ишемической болезни сердца. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017;1(47):134-7.
14. Khlebus EYU, Meshkov AN, Lankin VZ, et al. Lipid spectrum parameters and genetic markers associated with the level of oxidatively modified low density lipoproteins. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):49-54. (In Russ.) Хлебус Э.Ю., Мешков А.Н., Ланкин В.З. и др. Показатели липидного спектра и генетические маркеры, ассоциированные с уровнем окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):49-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-49-54.
15. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumsikova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012;365(1-2):93-8. doi:10.1007/s11010-012-1247-5.
16. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between following acute myocardial infarction. n discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 2013;99(8):556-61. doi:10.1136/heartjnl-2012-303406.
17. Porto I, De Maria GL, Leone AM, et al. Endothelial progenitor cells, microvascular obstruction, and left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2013;112(6):782-91. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.056.
18. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
19. Raniolo S, Vindigni G, Biocca S. Cholesterol level regulates lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 function. Biomedical Spectroscopy and Imaging. 2016;5:87-99. doi:10.3233/BSI-160156.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial: Effects of Intensive Atorvastatin Treatment on Early Recurrent Events After an Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2000;102(21):2672. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2672-f.
21. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129:635-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004406.
22. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circ Res. 2017;120:229243. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
23. Shal'nova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал. 2012;(5):6-11.
24. Martusevich AK, Karuzin KA. Oxidative stress and its role in the formation of dysadaptation and pathology. Bioradikaly i antioksidanty. 2015;2(2):5-18. (In Russ.) Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формиро-

- нии дизадаптации и патологии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2015;2(2):5-18.
25. Smetnev SA, Ershova AI, Bogdanova RS, et al. The effectiveness of lipid-lowering therapy at the outpatient and hospital stages in patients with high and very high cardiovascular risk for the period 2011-2015. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):622-30. (In Russ.) Сметнев С.А., Ершова А.И., Богданова Р.С. и др. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном и госпитальном этапах у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска за период 2011-2015гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):622-30. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
 26. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *J Atherosclerosis*. 2011;217(1):1-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012.
 27. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal Control of Lipid Levels: Results from 29 Countries Participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Tromb*. 2015;22:567-87. doi:10.5551/jat.31179.
 28. Kravcova LA, Bereznickaya VV, Shkol'nikova MA. Application of coenzyme Q₁₀ in cardiology practice. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2007;6:51-8. (In Russ.) Кравцова Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;6:51-8.
 29. Qu H, Meng Y, Chai H, et al. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q₁₀ concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):57. doi:10.1186/s40001-018-0353-6.
 30. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):10-7. doi:10.2165/1158822-S0-000000000-00000.
 31. Belaya OL, Artamoshina NE, Kalmykova VI. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya medicina*. 2009;87(5):21-4. (In Russ.) Белая О.Л., Артамошина Н.Е., Калмыкова В.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2009;87(5):21-4.
 32. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):189-99. doi:10.1586/1751-2433.2015.1011125.
 33. Sizova ZHM, Zaharova VL, Alibeyli KA. Possibilities of coenzyme in the complex therapy of patients with chronic heart failure, and its effect on quality of life indicators. *Meditinskiy sovet*. 2019;5:90-5. (In Russ.) Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Алибейли К.А. Возможности коэнзима в составе комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью, и его влияние на показатели качества жизни. *Медицинский совет*. 2019;5:90-5.
 34. Lankin VZ, Tihaze AK, Konovalova GG. Influence of lipid-lowering therapy on the level of oxidatively modified low-density lipoproteins. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):39-44. (In Russ.) Ланкин В.З., Тихазе А.К., Конавалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):39-44. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-39-44.
 35. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. *Curr Aging Sci*. 2017;10(1):18-25. doi:10.2174/1874609809666160926142640.
 36. Hughes K, Lee BL, Feng X, et al. Coenzyme Q₁₀ and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(2):132-8. doi:10.1016/s0891-5849(01)00783-3.
 37. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):275-82. doi:10.1016/s0021-9150(99)00273-7.
 38. Crestanello JA, Doliba NM, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion. *J Surg Res*. 2002;102(2):221-8.
 39. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"-a multinational trial. *Biofactors*. 2003;18(1-4):79-89. doi:10.1002/biof.5520180210.
 40. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, et al. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors*. 2003;18(1-4):91-100. doi:10.1002/biof.5520180211.
 41. Goncharova MV. Clinical efficacy of coenzyme Q₁₀ (Kudesan) in the treatment of coronary heart disease in patients with stable exertional angina of II-III functional class. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2012;4(6):15-9. (In Russ.) Гончарова М.В. Клиническая эффективность коэнзима Q₁₀ (Кудесан) в терапии ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. *Архив внутренней медицины*. 2012;4(6):15-9.

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

Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.

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

Во второй части обзора рассмотрены различные классы препаратов, которые влияют на артериальное давление при повышении тонуса симпатической нервной системы. Обсуждаются дополнительные возможности того, как уменьшить негативное влияние активности симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую систему и улучшить прогноз.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, вегетативная нервная система, симпатическая нервная система, ангиотензин II, норадреналин, сердечно-сосудистая система, медикаментозные воздействия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2021

Рецензия получена 15/04-2021

Принята к публикации 16/08-2021



Для цитирования: Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2845. doi:10.15829/1728-8800-2021-2845

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

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

Safaryan A. S., Nebieridze D. V.

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

The second part of the review considers different classes of drugs affecting blood pressure in increased activity of the sympathetic nervous system. Additional possibilities are discussed on how to reduce the negative effect of sympathetic hyperactivity on cardiovascular system and improve the prognosis.

Keywords: hypertension, blood pressure, autonomic nervous system, sympathetic nervous system, angiotensin II, norepinephrine, cardiovascular system, drug effects.

Relationships and Activities: none.

Safaryan A. S.* ORCID: 0000-0002-6104-8388, Nebieridze D. V. ORCID: 0000-0002-5265-3164.

*Corresponding author: anush70@list.ru

Received: 18/03-2021

Revision Received: 15/04-2021

Accepted: 16/08-2021

For citation: Safaryan A. S., Nebieridze D. V. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2845. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2845

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

AB — атриовентрикулярный, AG — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, AMP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, AT II — ангиотензин II, β-AB — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистая система, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

Тел.: +7 (903) 971-02-20

[Сафарян А. С.* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164].

Артериальная гипертония (АГ) — проблема, сохраняющая свою актуальность и не поддающаяся пока окончательному решению в вопросах патогенеза и терапии. Роль повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) на начальном этапе развития АГ не вызывает сомнений, несмотря на противоречивые мнения о реальном вкладе СНС в патогенез АГ [1, 2]. Исследователями рассматриваются различные механизмы, участвующие в развитии эссенциальной АГ: генетика, гиперактивность СНС, почечные механизмы (избыточное потребление натрия и натрийурез), сосудистые механизмы (дисфункция эндотелия) и роль оксида азота (NO), гормональные механизмы (нарушения функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС), ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром, повышенные уровни мочевой кислоты, передозировка витамина D; гендерные особенности; расовые, этнические и экологические факторы. И все же максимальная связь с АГ обнаружена при симпатической гиперактивности, которая прямо или косвенно вовлечена в различные механизмы повышения артериального давления (АД). Это не явная симпатическая активность, а нарушенный базальный симпатический тонус [3]. Он возникает под воздействием гипоталамуса; возможно, имеется еще и корковое влияние [3]. Таким образом, АГ — это не только заболевание системы кровообращения.

СНС играет важную роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы (ССС). На ее активность влияют гуморальные, нервные и психологические факторы [4]. В развитии и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет активация нейрогуморальных механизмов, нарушение локальных систем регуляции.

В последние десять лет исследований на тему влияния кардиологических препаратов на активность СНС проводилось мало. Возможно, это связано с тем, что ключевые ответы на этот вопрос уже получены, однако актуальность гиперсимпатикотонии и ее воздействия на СССР не уменьшились. Хронический стресс сопровождается почти каждого человека, что усугубляет ситуацию с развитием АГ. Повышение активности СНС и ее влияние на весь организм стало ключевой проблемой не только в кардиологии, но и неврологии, эндокринологии, онкологии. Поэтому коррекция гиперсимпатикотонии важна, и сегодня имеются разные механизмы воздействия на нее.

В первой части статьи [1] были представлены данные литературы о влиянии СНС на СССР и, в частности, на патогенез развития АГ. Описаны возможности воздействия различными методами (хирургическими, немедикаментозными) на активность СНС и снижения уровня АД до целевых значений.

Вторая часть статьи посвящена вопросу лекарственного лечения АГ при повышенном тонусе СНС. Рассматривается влияние различных групп препаратов на течение АГ и активность СНС.

Чтобы контролировать уровень АД в пределах нормальных значений, требуется комплексное лечение. Для этого применяются препараты различных групп [5, 6]. Имеются доказательства того, что антигипертензивные препараты некоторых фармакологических классов (например, бета-адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АТ II) (БРА) могут оказывать выраженное симпатоблокирующее действие, в то время как препараты других классов вообще его не оказывают (антагонисты кальция (АК) длительного действия) или даже усиливают адренергический тонус в отношении СССР (диуретики, АК короткого действия) [7].

Симпатолитики центрального действия, альфа-адреноблокаторы

Препараты этой группы, хотя и относятся к вспомогательным, оказывают непосредственное и выраженное влияние на СНС (снижение активности), поэтому обзор следует начать именно с них. Такие препараты как α -метилдопа, клонидин, унгетают СНС и снижают АД, воздействуя на центральные α_2 -адренорецепторы [8]. В основном их влияние ограничивается вазодилатацией и дальнейшим уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Однако на сегодняшний день эти лекарственные средства не применяются как основные в терапии АГ, поскольку они вызывают нежелательные побочные явления: сонливость, тошноту и сухость во рту [9].

В настоящее время используются антигипертензивные средства центрального действия нового поколения — моксонидин и рилменидин, не имеющие такого количества нежелательных явлений, поскольку почти не влияют на α_2 -адренорецепторы, а в основном воздействуют на центральные имидазолин-1-рецепторы [9, 10]. Они уменьшают ОПСС и снижают АД за счет подавления симпатической активности, при этом сердечный выброс и частота сердечных сокращений (ЧСС) не изменяются; отсутствует влияние на почечный кровоток. Кроме того, они унгетают РААС и не вызывают задержки жидкости, оказывают клинически значимый благоприятный метаболический эффект: уменьшают гликемию, ИР, усиливают липолиз, что имеет значение в лечении метаболического синдрома.

Моксонидин стимулирует имидазолиновые 1-рецепторы в продолговатом мозге и снижает АД за счет уменьшения активности сосудодвигательного центра, уменьшения сердечного выброса и тонуса кровеносных сосудов. У лабораторных животных моксонидин унгетал симпатическую иннерва-

цию резистивных сосудов, сердца и почек [9, 11]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *in vivo* с прямым измерением активности СНС методом микронейрографии впервые показало, что моксонидин снижает систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) вследствие уменьшения центрального тонуса СНС как у нормотоников, так и у нелеченых больных АГ [12]. Моксонидин не влиял на уровень вдреналина и ренина, однако уменьшал симпатическую активность и концентрацию норадреналина плазмы [12]. Кроме того, у здоровых пациентов после приема моксонидина снижалась ЧСС; а у гипертоников только в ночное время отмечалась тенденция к брадикардии [12].

Препарат также усиливает прандиальную (в ответ на прием пищи) секрецию инсулина [13], воздействует на механизмы, регулирующие уровень гликемии и позволяет улучшать гликемические показатели у больных сахарным диабетом [14]. Моксонидин хорошо контролирует уровень АД и, по воздействию на СНС, его можно поставить в один ряд с другими антигипертензивными лекарственными средствами (α - и β -АБ, иАПФ, АК недигидропиридинового ряда), о которых речь пойдет дальше. Нежелательные явления (тошнота, сухость во рту), возникают намного реже и выраженность их меньше, по сравнению с препаратами центрального действия предшествующего поколения [15].

Рилменидин имеет большее сродство с имидазолиновыми рецепторами [16]. По сравнению с клонидином, он более эффективно снижает АД, а число нежелательных явлений наблюдается намного реже [17]. При сравнении рилменидина с атенололом, первый вызывал такое же снижение АД, но переносимость его оказалась лучше. Кроме того, рилменидин не влиял на показатели СНС, такие как проба Вальсальвы и снижение уровня ЧСС при физической нагрузке [18].

Ингибиторы альдостерона

Альдостерон — стероидный гормон, минералокортикоид, его образование и выделение регулируется АТ II. Альдостерон замедляет реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах, усиливает выведение ионов калия. Длительное повышение в крови уровня альдостерона влияет на уровень АД и приводит к метаболическим нарушениям, к развитию осложнений заболеваний сосудов, сердца и почек [19].

Альдостерон активирует СНС, увеличивая захват катехоламинов клетками-мишенями, например, кардиомиоцитами, и стимулирует реакции свободнорадикального окисления, одновременно угнетая функцию парасимпатической нервной системы, в частности, ее участие в реализации барорефлекса, что приводит к ремоделированию, фиброзу, апоптозу [20]. Ингибиторы альдостерона на всех этапах сердечно-сосудистого континуума блокируют негативные эффекты избыточной ак-

тивации РААС. Важно отметить, что назначение ингибиторов альдостерона при резистентной АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) дает максимальную эффективность. Эти препараты оказывают диуретическое, антигипертензивное и калийсберегающее действие. При их назначении рекомендуется периодически определять уровни мочевины и электролитов в крови.

Спиронолактон и эплеренон — препараты класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), которые известны в России. Спиронолактон — неселективный конкурентный АМР — подвергается метаболизму в печени, превращаясь в активные метаболиты, и похож по структуре на прогестерон. Спиронолактон работает как агонист прогестероновых рецепторов и как антагонист андрогеновых рецепторов.

Селективным АМР является эплеренон — производное спиронолактона. Он не оказывает выраженного побочного эффекта на половую сферу, поскольку имеет ограниченную перекрестную реактивность с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами.

Во многих исследованиях обнаружена непосредственная прямая связь между концентрацией альдостерона в крови и частотой развития АГ [21], включая и резистивную АГ [22]. АМР долгое время с успехом используются в терапии АГ [23].

В небольшом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором участвовали 341 пациент с АГ, к проводимой терапии иАПФ или БРА (если монотерапия была недостаточной) добавляли эплеренон и оценивали его антигипертензивное действие. Добавление к терапии эплеренона, по сравнению с группой плацебо, в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах пациентов, получавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах пациентов, принимавших БРА [24]. Соответственно, у достаточно большого числа пациентов с АГ была доказана эффективность терапии АМР для снижения АД.

В двойном слепом РКИ 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study сравнивали влияние монотерапии эплереноном (по 200 мг/сут.) или монотерапии эналаприлом (по 40 мг/сут.), а также комбинированного применения эналаприла (по 10 мг/сут.) и эплеренона (по 200 мг/сут.) в течение 9 мес. на возможность уменьшения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которую оценивали при помощи магнитно-резонансной томографии [24]. Монотерапия показала равную эффективность по влиянию на уменьшение ГЛЖ и снижение АД, а комбинированная терапия эплереноном и эналаприлом привела к более выраженному снижению ГЛЖ и уменьшению уровня САД по сравнению с монотерапией эплереноном [25].

У 17-22% пациентов с резистентной АГ отмечаются признаки первичного альдостеронизма [26], больше, чем среди пациентов с АГ, у которых нет устойчивости к терапии. В исследовании 279 человек с резистентной АГ сравнили с контрольной группой из 53 человек с нормотензией или с АГ, поддающейся обычной терапии. В группе пациентов с резистентной АГ были выявлены более высокие концентрации альдостерона в крови ($13 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,7$ нг/дл, соответственно) [27].

Обсервационное проспективное исследование с участием пациентов с резистентной АГ, имеющих гиперальдостеронизм, и пациентов без повышения уровня альдостерона показало статистически значимое уменьшение массы миокарда левого желудочка и снижение САД на фоне терапии спиронолактоном в течение 3 мес. [28]. Успешное лечение резистентной АГ при помощи АМР не зависит от уровня альдостерона в крови.

Метаанализ 15 исследований [29] с участием 1204 пациентов с резистентной АГ показал эффективность и высокую безопасность терапии АМР с учетом терапии эплереноном [30] для коррекции АД. В среднем, САД уменьшилось на 24-26 мм рт.ст. и ДАД на 7,7-9 мм рт.ст. В плацебо-контролируемом перекрестном РКИ PATHWAY 2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) [31] (длительность терапии 12 нед.) было выявлено более значительное снижение АД (в среднем, на 12,8 мм рт.ст.) при добавлении к лечению АМР спиронолактона, по сравнению с дополнительным применением бисопролола или доксазозина.

В 11 РКИ изучалось влияние эплеренона на пациентов с АГ [32]. Было показано, что эплеренон эффективен как при монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

β-АБ

β-АБ не только снижают активность периферической СНС, но и способствуют выраженному снижению активности СНС сердца. Воздействуя на β1-адренорецепторы и β2-адренозависимое расслабление гладкомышечных клеток сосудов, β-АБ снижают положительное инотропное и хронотропное действие катехоламинов [33]. Более того, они снижают липолиз и гликогенолиз, являющиеся нежелательными метаболическими эффектами катехоламинов [34].

Положительным воздействием при терапии ССЗ является селективная блокада β1-рецепторов, защищающая сердце от избыточной стимуляции СНС, вследствие чего снижаются сила сокращения и ЧСС, и, соответственно, уменьшается потребление миокардом кислорода [34].

На данный момент в кардиологии накоплен большой опыт по применению β-АБ и их можно считать одними из наиболее хорошо изученных препаратов.

Основные эффекты β-АБ можно разделить на несколько блоков [35]:

- антиишемическое действие: на фоне уменьшения ЧСС, снижения САД и сократимости мышцы сердца снижение потребности миокарда в кислороде;
- антигипертензивное действие: уменьшение вазомоторной активности центральной нервной системы (ЦНС); снижение секреции ренина, выработки альдостерона и АТ II; уменьшение сердечного выброса, торможение выработки норадреналина.
- антиаритмическое действие: снижение спонтанной активации эктопических водителей ритма, уменьшение ЧСС, замедление проведения и увеличение рефрактерного периода в атриовентрикулярном (АВ) узле, уменьшение влияния катехоламинов и ишемии; антифибрилляторная активность;
- улучшение функции желудочков: уменьшение гистотоксического действия высоких концентраций катехоламинов, окислительного стресса за счет восстановления числа β-адренорецепторов, улучшение метаболизма кардиомиоцитов за счет уменьшения свободных жирных кислот.

β-АБ делятся на две большие группы — β1-селективные (кардиоселективные) препараты, которые блокируют преимущественно β1-адренорецепторы и неселективные β-АБ, которые блокируют примерно в равной степени β1- и β2-адренорецепторы.

Первые имеют значительные преимущества в сравнении с неселективными: в метаболическом отношении, у больных сахарным диабетом меньше вызывают гипогликемию, в меньшей степени влияют на липидный состав, чувствительно меньше повышают ОПСС, лучше уменьшают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины и, соответственно, более эффективны у курильщиков. Синдром отмены наблюдается реже. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких безопаснее назначать селективные β-АБ. Существует точка зрения, что селективные β-АБ несколько лучше снижают АД, чем неселективные. Но несмотря на это, при увеличении дозировки β1-селективность снижается. Сейчас считается, что среди имеющихся β-АБ небиволол и бисопролол имеют наибольшую β1-селективность [36].

Некоторые β-АБ могут иметь внутреннюю симпатомиметическую активность, т.е. помимо способности блокировать, одновременно стимулируют β-адренорецепторы. Другие β-АБ имеют дополнительные свойства — вазодилатирующие (небиволол, карведилол), хотя у каждого из них разный механизм воздействия на сосуды, приводящий к вазодилатации.

Липофильные β-АБ могут проникать в ЦНС, имеют высокую биодоступность и всасываются быстрее, период их полувыведения сравнительно короче. В проведенных двух метаанализах было

продемонстрировано, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, липофильные β -АБ обладали кардиопротективным действием, только без внутренней симпатомиметической активности [37].

Побочные эффекты β -АБ связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов. Чтобы избежать побочных эффектов, или, хотя бы уменьшить их количество, желательно назначать высокоселективные β -АБ.

При гиперсимпатикотонии в качестве одного из препаратов первой линии при лечении АГ правильным будет назначение β -АБ, особенно биспролола. Механизм антигипертензивного действия β -АБ предполагает несколько гипотетических путей воздействия [38]:

- концентрация АТ II снижается вследствие ингибирования выработки ренина;
- за счет снижения ЧСС и уменьшения сократительной способности миокарда (отрицательного инотропного и хронотропного действия β -АБ) уменьшается сердечный выброс;
- в связи с блокадой пресинаптических адренорецепторов, происходит ослабление центральных адренергических влияний;
- активируется образование эндогенных вазодилаторов (NO и простагландинов).
- снижается ОПСС (перестраивание барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса);

В зависимости от конкретного β -АБ вышеприведенные механизмы могут быть выражены в различной степени и, соответственно, в определенных клинических случаях эффективность препаратов разная.

β -АБ замедляют развитие гипертрофии миокарда за счет снижения активности СНС и снижения нагрузки на миокард [39]. По данным литературы, ГЛЖ на фоне АГ является следствием последовательной активации различных отделов периферической СНС — в первую очередь, повышается активность симпатических окончаний, иннервирующих сердце, затем почки и, наконец, скелетную мускулатуру; у молодых пациентов это наблюдается особенно часто [40]. Следствием такого патофизиологического каскада является перестройка гемодинамики у пациентов с АГ (повышение ЧСС, сердечного выброса, увеличение сопротивления в почечных сосудах, развитие АГ). Дальнейшее увеличение нагрузки на сердце, в свою очередь, запускает в нем возникновение компенсаторных структурных изменений, которые становятся чрезмерно выраженными в условиях высокой концентрации в крови АТ II и норадреналина в нервных волокнах миокарда на фоне стимуляции симпатическими нервными окончаниями юкстагломерулярного аппарата, а это и приводит к развитию ГЛЖ. β -АБ блокируют β_1 -рецепторы, которые есть и в сердце, и в почках, разрывают пороч-

ный круг, способствуя уменьшению выраженности ГЛЖ. Кроме того, β -АБ, влияя на метаболизм коллагена, уменьшают жесткость миокарда [41].

Фармакологический класс β -АБ включает в себя множество молекул с существенно различными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками с защитным эффектом, который может распространяться далеко за пределы ССС. Хотя все эти соединения блокируют адренорецепторы, каждое из них характеризуется специфическими фармакологическими свойствами, включая селективность действия в зависимости от подтипов адренорецепторов, внутренней симпатомиметической активности, растворимости в липидах, фармакокинетический профиль, а также другие свойства, влияющие на их клинический эффект. Например, у тех молодых людей, у которых АГ в основном обусловлена симпатической гиперактивацией, имеются убедительные доказательства того, что β -АБ являются методом лечения первой линии [42].

Сосудорасширяющие β -АБ, главным образом карведилол и небиволол, проявляют улучшенные гемодинамические и метаболические свойства, что, вероятно, приводит к более действенной профилактике основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ. Несмотря на отсутствие прямых клинических исследований, сравнивающих влияние вазодилатирующих и невазодилатирующих β -АБ на жесткие клинические конечные точки, современные данные свидетельствуют о том, что β -АБ третьего поколения превосходят обычные β -АБ в профилактике ССО у пациентов с эссенциальной АГ. Более того, помимо антигипертензивных свойств, β -АБ третьего поколения обладают плеiotропным, антиоксидантным и противовоспалительным действием, что гарантирует “долгожданную новую эру” этой новой группы препаратов [43].

АК

АК являются одними из самых используемых средств при сердечно-сосудистой патологии. Они различаются между собой по фармакодинамике, фармакокинетике, клиническим и побочным эффектам. По химической структуре АК разделены на 3 подгруппы: фенилалкиламины (подгруппа верапамилла), бензотиазепины (подгруппа дилтиазема) и дигидропиридины (подгруппа нифедипина) — самая многочисленная.

По влиянию на СНС эти препараты подразделяются на две большие подгруппы.

Недигидропиридиновые АК (фенилалкиламины и бензодиазепины) блокируют кальциевые каналы в сердце и кровеносных сосудах, угнетают автоматизм синусового узла, замедляют АВ-проводимость, снижают сократимость миокарда. Эти препараты уменьшают ЧСС, а также обладают антиаритмическим действием. За счет этих свойств они улучшают функцию вегетативной нервной систе-

мы, сохраняя баланс между СНС и парасимпатической нервной системой и снижают потребность миокарда в кислороде.

Препараты группы дигидропиридина являются преимущественно периферическими вазодилататорами, а соединения, подобные верапамилу, могут непосредственно воздействовать на синоатриальный узел и, вероятно, уменьшать активность СНС. Верапамил уменьшает ЧСС и, как показывает исследование уровня норадреналина в плазме крови, активность СНС [44]. АК группы дигидропиридина (т.е. нифедипин, фелодипин, амлодипин) повышают активность СНС и вызывают рефлекторную тахикардию [45]. Они селективно блокируют кальциевые каналы в кровеносных сосудах, не замедляют АВ-проводимость, в меньшей степени снижают сократительную способность миокарда [46]. По данным микронейрографии, даже однократный прием здоровыми добровольцами нифедипина, увеличивал тонус СНС, что было характерно для препаратов и короткого, и длительного действия [12].

Однако амлодипин — АК пролонгированного действия, — стимулирует СНС в меньшей степени, чем другие препараты дигидропиридинового ряда. В исследованиях показано, что при краткосрочном приеме амлодипина ЧСС и уровни норадреналина в плазме у больных АГ значительно повышались, но при длительном приеме влияния на сердечный ритм не наблюдалось [45]. При быстром попадании в кровь нифедипин может вызвать избыточную вазодилатацию, приводящую к повышению тонуса СНС, что, в основном, и определяет побочные и нежелательные эффекты этого препарата. Если же концентрация препарата нарастает постепенно (при использовании лекарственных форм пролонгированного действия), повышения тонуса СНС практически не наблюдается, соответственно, вероятность появления побочных эффектов значительно меньше. Учитывая данные закономерности, в последнее время АК стали классифицировать не только по химической структуре, но и по продолжительности действия: появились АК второго поколения более длительного действия. Продление их эффекта может осуществляться либо за счет использования специальных лекарственных форм (например, препаратов нифедипина пролонгированного действия), либо за счет применения препаратов иной химической структуры, обладающих способностью более длительно циркулировать в крови (например, амлодипин) [47].

Использование АК при АГ приводит к регрессии ГЛЖ, улучшает диастолическую функцию желудочка, особенно у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца [48]. Долговременная терапия АК в эксперименте и у пациентов с АГ улучшает эндотелий-зависимую релаксацию в ответ на ацетилхолин [49].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

С этой группой препаратов ассоциируется негативное выраженное повышение активности периферической нервной системы. Они тормозят реабсорбцию солей и воды в канальцах, что уменьшает пред- и постнагрузку. Вызванная диуретиками потеря соли и воды активирует несколько гормональных систем, включая РААС и СНС, а также увеличивает уровень вазопрессина. Существует несколько способов предотвращения нежелательных последствий нейрогормональных реакций на диуретики. Первый — это использование низких доз препаратов. Кроме того, диуретики можно комбинировать с препаратами, блокирующими активность РААС, такими как иАПФ, или назначать в сочетании с препаратами, снижающими секрецию альдостерона [7]. Хлорталидон обычно используется для контроля АД у пациентов с гипертонической болезнью. Однако он повышает активность СНС и ИР, что ухудшает прогноз больных. Было продемонстрировано, что эти отрицательные влияния нивелируются назначением спиронолактона. Механизмы, объясняющие повышение активности СНС и ИР хлорталидоном и нивелирование этих явлений спиронолактоном остаются неясными [50].

иАПФ

Препараты этой группы, обладая свойствами нейрогуморальных модуляторов, подавляют образование таких вазоконстрикторных веществ, как АТ II, альдостерон, а также норадреналин и эндотелин-1. Вместе с этим увеличивается уровень вазодилататоров: брадикинина, NO, эндотелиального фактора гиперполяризации, простагландинов E2 и I2. иАПФ тормозят секрецию альдостерона и вазопрессина, блокируют превращение малоактивного ангиотензина-I в высокоактивный АТ II, который увеличивает высвобождение норадреналина за счет стимуляции периферических пресинаптических рецепторов [51], а также активируют СНС [52]. Кроме того, подавление образования АТ II предупреждает деградацию брадикинина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению эндотелиального фактора релаксации — NO.

иАПФ не повышают ЧСС и не увеличивают уровень норадреналина плазмы [53]. Каптоприл после внутривенного введения уменьшал активность СНС, несмотря на снижение АД, не изменял реакции на психический или физический стресс, тогда как пероральный прием изосорбида динитрата вызывал выраженную активацию СНС [54]. Соответственно, снижение в плазме концентрации АТ II, стимулирующего активность СНС, снижает ее тонус [52]. У пациентов с дисфункцией левого желудочка, у которых повышенный тонус СНС ассоциировался с высокой летальностью, иАПФ уве-

личивали выживаемость. Зарегистрирован положительный эффект иАПФ на заболеваемость и смертность пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка, а также пациентов, перенесших инфаркт миокарда [55].

Имеются ситуации, когда положительный эффект иАПФ снижается или полностью проходит. Это связано с тем, что АТ II может образовываться альтернативным путем, не зависящим от АПФ, — с помощью химаз; при этом в меньшей степени угнетается СНС [56]. Тем не менее, выявлено, что постоянное ингибирование АПФ не изменяет биосинтез, накопление и освобождение катехоламинов [57]. Брадикинин дозозависимо стимулирует освобождение норадреналина, даже во время блокады конвертирующего фермента; можно считать, что он, способствуя выделению катехоламинов, компенсирует отсутствие эффекта от иАПФ [58]. Длительная терапия иАПФ при сердечной недостаточности сопровождается заметным снижением центральной симпатической активности, что может быть связано с влиянием на СНС постоянно напряженных барорефлекторных механизмов [57].

БРА или сартаны

АТ II вызывает спазм артерий, в первую очередь уносящей артерии, что радикально перестраивает работу почечного клубочка и увеличивает синтез или активность вазопрессина. При этом активируется СНС, увеличивается ЧСС, нарушается плавный плазматок через почку, что вызывает ее повреждение. Блокада РААС при помощи сартанов является максимально полной, поскольку предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II при любом из путей продуцирования АТ II. Сартаны эффективно предотвращают кашель, возникающий при приеме иАПФ, блокируя вмешательство РААС в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. БРА избирательно блокируют рецепторы 1 типа АТ II и стимулируют рецепторы АТ II 2 типа, что приводит к благоприятным антипролиферативным эффектам и вазодилатации.

Блокирующее действие сартанов на рецепторы к АТ II 1 типа в организме человека *in vivo* изучено недостаточно. Анализ эффективности лозартана у пожилых пациентов показал, что лозартан в большей степени, чем каптоприл, влияет на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН [59]. Между группами больных, получавших лозартан и каптоприл, различий в плазменной концентрации норадреналина не отмечено.

Выявлено, что сартаны (лозартан) в большей степени, чем иАПФ (каптоприл), подавляют синтез катехоламинов. Очевидное преимущество лозартана в отношении смертности было обусловлено снижением частоты внезапной сердечной смерти, которая, как полагали, была результатом более полного подавления катехоламинов на тканевом уровне [60].

Магний

Микроэлемент, который играет важнейшую роль в гомеостазе организма, и в т.ч. воздействует на СНС. Магний влияет на способность к адаптации и уровень стресса, участвует в нейротрофических процессах и т.д. Под стрессом могут пониматься два феномена: стресс-реакция, т.е. физиологическая реакция организма на внешний раздражитель, включающая резкое повышение выработки адреналина (в 10-100 раз) и глюкокортикоидов, активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышение ЧСС, АД) и стрессор, т.е. сам внешний раздражитель, вызывающий стресс-реакцию организма.

Результаты клинических наблюдений и экспериментов на животных свидетельствуют о том, что обостренная или болезненная реакция на стресс как ЦНС, так и периферической нервной системы усугубляется дефицитом магния и может смягчаться при умеренной гипермагнемии [60]. Стресс и магниевая недостаточность являются взаимно обуславливаемыми процессами, усугубляющими друг друга. Регулярные дотации магния значительно замедляют рост АД и альдостерон-стимулирующий эффект АТ II, в то время как дефицит магния повышает реакцию на ангиотензин [61].

Дефицит магния приводит к повышению АД, увеличению активности СНС и многим другим сердечно-сосудистым заболеваниям, что доказано многочисленными исследованиями (для обзора см. [62, 63]).

В стрессовой ситуации увеличивается выброс норадреналина и адреналина, способствующих выведению магния из клеток. При этом происходит истощение внутриклеточного магния, приводящее к высокой концентрации магния в первичной моче и потерям магния с мочой. Образующиеся при деградации жиров свободные жирные кислоты способствуют связыванию магния в нерастворимые соли, которые насыщают первичную мочу. Затем (уже в канальцах почек) эти магниевые соли практически не всасываются обратно и магний теряется с мочой [61].

После стресса уровень магния в крови снижается, при этом депо магния (мышцы, миокард, кости и т.д.) активируются. При нормальном поступлении магния с питанием или приеме магнийсодержащих препаратов снабжение клеток микроэлементом нормализуется и катехоламиновые воздействия удается нивелировать. У пациентов повышается резистентность к стрессу [64]. Если же пациент сохраняет свой прежний образ жизни и продолжает недополучать магний, формируются тяжелые последствия хронического магниевых дефицита, особенно у больных с цереброваскулярной патологией.

Достаточное суточное потребление магния (с пищей, водой или препаратами органического магния) связано со снижением концентраций

маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции сосудов, нормализацией АД. Использование магнийсодержащих препаратов является одним из эффективных психофармакологических методов, действующих как на повышение стрессоустойчивости, так и на снижение неблагоприятных изменений [65].

Заключение

Гиперсимпатикотония играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности, в возникновении АГ и поражении сердца. Можно констатировать, что для контроля АД у данного контингента больных требуется применение препаратов, модулирующих активность СНС. Активация СНС является возможной причиной многих осложнений, усугубляющих течение сердечно-сосудистой патологии.

Литература/References

1. Safaryan AS, Sargsyan VD. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. Part I. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2693. (In Russ.) Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693.
2. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, et al. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. Circulation. 1996;93(5):866-9. doi:10.1161/01.cir.93.5.866.
3. Saxena T, Azeema O, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16(12):879-87. doi:10.1080/14779072.2018.1540301.
4. Converse RJ, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med. 1992;327(27):1912-8. doi:10.1056/NEJM199212313272704.
5. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Ripp TM, Mordovin VF. 2018 ESC/ESH guidelines about new methods of treatment of hypertension — "DEVICE-BASED TREATMENT". "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(6):623-7. (In Russ.) Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года о новых методах лечения гипертензий — "DEVICE-BASED TREATMENT". Артериальная гипертензия. 2018;24(6):623-7. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-623-627.
7. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. Hypertension. 2010;55(5):1217-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058.
8. Ohlstein EH, Brooks DP, Feuerstein GZ, Ruffolo RR. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptors antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. Pharmacology. 1997;55(5):244-51. doi:10.1159/000139534.
9. Rupp H, Maisch B, Brill CG. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. Cardiovasc Drugs Ther. 1996;10 (Suppl 1):251-62. doi:10.1007/BF00120495.
10. Bohmann C, Schollmeyer P, Rump LC. Effects of imidazolines on noradrenaline release in rat isolated kidney. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1994;349:118-24.
11. Michel MC, Brodde OE, Schnepel B, et al. [3H]idazoxan and some other alpha 2-adrenergic drugs also bind with high affinity to a nonadrenergic site. Mol Pharmacol. 1989;35(3):324-30.
12. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med. 1988;319(7):385-92. doi:10.1056/NEJM198808183190701.
13. Bousquet P, Hudson A, Jesús A García-Sevilla, Jun-Xu Li. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. Pharmacol Rev. 2020;72(1):50-79. doi:10.1124/pr.118.016311.
14. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 8th issue. Saharnyj diabet. 2017. p. 112. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017. 112 с. ISBN: 978-5-91487-090-1. doi:10.14341/DM20171S8.
15. Ernsterberger P, Haxhiu MA, Graff LM, et al. A novel mechanism of action for hypertension control: moxonidine as a selective I1-imidazoline agonist. Cardiovasc Drugs Ther. 1994;8(Suppl 1):27-41. doi:10.1007/BF00877082.
16. Kuppers HE, Jaeger BA, Luszick JH, Grave MA, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. J Hypertens. 1997;15(1):93-7. doi:10.1097/00004872-199715010-00010.
17. McKaigue JP, Harron DW. The effects of rilmenidine on tests of autonomic function in humans. Clin Pharmacol Ther. 1992;52(5):511-7. doi:10.1038/clpt.1992.179.

18. Reid JL, Panfilov V, MacPhee G, Elliot HL. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine, and atenolol. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:673-8. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb32461.x.
19. Deinum J, Riksen NP, Lenders JW. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacol Ther.* 2015;154:120-33. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.07.006.
20. Cody RJ. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1997;80(9B):9J-14. doi:10.1016/s0002-9149(97)00832-1.
21. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81. doi:10.1210/jc.2008-0104.
22. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9. doi:10.1378/chest.06-1442.
23. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820-5. doi:10.1016/0002-9149(87)91030-7.
24. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension.* 2002;40(2):117-23. doi:10.1161/01.hyp.0000025146.19104.fe.
25. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003;108(15):1831-8. doi:10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E.
26. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003;17(5):349-52. doi:10.1038/sj.jhh.1001554.
27. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-64. doi:10.1001/archinte.168.11.1159.
28. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension.* 2010;55(5):1137-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531.
29. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens.* 2015; 28(11):1376-85. doi:10.1093/ajh/hpv031.
30. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2008;2(6):462-8. doi:10.1016/j.jash.2008.05.005.
31. Williams B, MacDonald TM, Caulfield M, et al. Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy (PATHWAY) number 2: protocol for a randomised crossover trial to determine optimal treatment for drug-resistant hypertension. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008951. doi:10.1136/bmjopen-2015-008951.
32. Pelliccia F, Rosano G, Patti G, et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;200:8-11. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.150.
33. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricle dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90. doi:10.1016/s0140-6736(00)04560-8.
34. Schaeffers RF, Nuernberger J, Herrmann B, et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):918-25.
35. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1341-62. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.002.
36. Podzolkov VI, Osadchy KK. Beta blockers: a look of the XXI century. *Russian Medical J.* 2006;14(10):737-42. (In Russ.) Подзолков В. И., Осадчий К. К. Бета адреноблокаторы: взгляд XXI века. *Русский медицинский журнал.* 2006;14(10):737-42.
37. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-7. doi:10.1136/bmj.318.7200.1730.
38. Concor (Bisoprolol): Monograph on the product. M.: RKI Sovero press, 2002 (JSC Reklamfilm). p. 111 (In Russ.) Конкор (Бисопролол): Монография по продукту. М.: РКИ Соверо пресс, 2002 (ОАО Рекламфильм). с. 111. ISBN: 5-900126-75-7.
39. Xiang S, Zhang N, Yang Z, et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Exper Ther Med.* 2016;12(4):2027-38. doi:10.3892/etm.2016.3570.
40. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 2003;108(5):560-5. doi:10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6.
41. Fukui M, Goda A, Komamura K, et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following betablocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels.* 2016;31(2):173-82. doi:10.1007/s00380-014-0597-1.
42. Fumagalli C, Maurizi N, Marchionni N, Fornasari D. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine. *Pharmacol Res.* 2020;151:104587. doi:10.1016/j.phrs.2019.104587.
43. Hocht C, M Bertera F, S Del Mauro J, et al. What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension? *Curr Pharm Des.* 2017;23(31):4658-77. doi:10.2174/1381612823666170608085109.
44. Lopez LM, Thorman AD, Mehta JL. Effects of amlodipine on blood pressure, heart rate, catecholamines, lipids and response to adrenergic stimulus. *Am J Cardiol.* 1990;66(17):1269-71. doi:10.1016/0002-9149(90)91118-p.
45. Wenzel RR, Allegranza G, Binggeli C, et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1607-14. doi:10.1016/s0735-1097(97)00095-8.
46. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J.* 1998;19 (Suppl. F):F14-8.
47. Martsevich SYu. The role of calcium antagonists in the modern treatment of cardiovascular diseases. *Russian Medical J.* 2003;11(9):539-41. (In Russ.) Марцевич С. Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал.* 2003;11(9):539-41.
48. Dalhof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens.* 1992;5(2):95-110. doi:10.1093/ajh/5.2.95.

49. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, et al. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1994;89:2212-8. doi:10.1161/01.cir.89.5.2212.
50. Neumann J, Ligtenberg G, Oey L, et al. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2902-7. doi:10.1097/01.ASN.0000143471.10750.8C.
51. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenka JH, et al. Divergent effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonists classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension*. 1995;26(1):143-9. doi:10.1161/01.hyp.26.1.143.
52. Saxena PR. Interaction between the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 6):S80-8. doi:10.1097/00005344-199219006-00013.
53. Lacourciere Y, Brunne H, Irwin R, et al. Group at LcS. Effects of modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens*. 1994;12:1387-93.
54. Noll G, Wenzel RR, de Marchi S, Shaw S, et al. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation*. 1997;95(9):2286-92. doi:10.1161/01.cir.95.9.2286.
55. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med*. 1995;333(25):1670-6. doi:10.1056/NEJM199512213332503.
56. Miura S, Ideishi M, Sakai T, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens*. 1994;12:1177-81.
57. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens*. 1994;12(Suppl 1):17-22.
58. Dominiak P. Modulation of sympathetic control by ACE inhibitors. *Eur Heart J*. 1994;14(Suppl 1):169-72.
59. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study). *Lancet*. 1997;349(9054):747-52. doi:10.1016/s0140-6736(97)01187-2.
60. Rump LC, Oberhauser V, Schwertfeger E, Schollmeyer P. Experimental evidence to support ELITE. *Lancet*. 1998;351:644-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)78427-0.
61. Gromova OA, Troshin IY. Magnesium and "diseases of civilization": a practical guide. Publishing house: GEOTAR-Media; 2018. p. 800. (In Russ.) Громова О.А., Трошин И.Ю. Магний и "болезни цивилизации": практическое руководство. Издательство: ГЭОТАР-Медиа; 2018. с. 800. ISBN: 978-5-9704-4527-3.
62. Safaryan AS, Sargsyan VS, Kamysheva TV, et al. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):725-35. (In Russ.) Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Камышева Т.В. и др. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):725-35. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-725-735.
63. Safaryan AS, Sargsyan VS, Nebieridze DV. The Role of Magnesium in the Development of Cardiovascular Diseases and the Possibility of their Prevention and Correction with Magnesium Preparations (Part 2). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):457-64. (In Russ.) Сафарян А.С., Саргсян В.Д., Небиеридзе Д.В. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния (Часть 2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):457-64. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-16.
64. Gromova OA, Kalacheva AG, Satarina TR, et al. The effect of the drug Magne B6 on the parameters of stress and cognitive function at high psychoemotional stress. *Difficult patient*. 2008;6(12):28-32. (In Russ.) Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е. и др. Влияние препарата Магне В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках. *Трудный пациент*. 2008;6(12):28-32.
65. Nogovitsina OR, Levitina EV. Neurological aspect of the clinic, pathophysiology and correction of disorders in attention deficit disorder. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;2:65-7. (In Russ.) Ноговицина О.Р., Левитина Е.В. Неврологический аспект клиники, патофизиологии и коррекции нарушений при синдроме дефицита внимания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2006;2:65-7.

ТОП-10 вопросов о телемедицинском консультировании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Опыт работы МОНИКИ в 2020 году

Чернявская Т.К.¹, Соболев К.Э.¹, Новиков А.В.¹, Зубков Д.С.²

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Москва;

²РОО Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы. Москва, Россия

Изменения условий оказания плановой медицинской помощи в период пандемии новой коронавирусной инфекции привело к поиску новых форм коммуникации пациентов и врачей. Телемедицинские технологии стали широко применяться для обеспечения наблюдения за пациентами, особенно страдающими хроническими неинфекционными заболеваниями, требующими постоянного контроля. Однако внедрение телемедицинской помощи сопряжено с большим количеством медицинских, правовых и технических вопросов. Рациональное использование телекоммуникационных возможностей, в рамках современных рекомендаций по лечению пациентов в соответствии с нормативно-правовыми документами, позволит существенно повысить доступность качественной медицинской помощи и снизить частоту госпитализаций по поводу обострения хронических заболеваний, а также улучшить исходы заболеваний.

Ключевые слова: телемедицина, телемедицинский центр, консультирование пациентов, телемедицинские технологии.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/02-2021

Рецензия получена 10/03-2021

Принята к публикации 11/03-2021



Для цитирования: Чернявская Т.К., Соболев К.Э., Новиков А.В., Зубков Д.С. ТОП-10 вопросов о телемедицинском консультировании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Опыт работы МОНИКИ в 2020 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2796. doi:10.15829/1728-8800-2021-2796

TOP-10 questions about telemedicine counseling for cardiovascular patients. MONICA experience in 2020

Chernyavskaya T.K.¹, Sobolev K.E.¹, Novikov A.V.¹, Zubkov D.S.²

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow; ²Association of Traumatologists and Orthopedists. Moscow, Russia

Changes in provision of elective care during coronavirus disease 2019 pandemic require search for new forms of doctor-patient communication. Telemedicine technologies have become widely used for monitoring of patients, especially those with noncommunicable diseases. However, the introduction of telemedicine care is associated with a large number of medical, legal and technical issues. Rational use of telecommunication within the modern clinical guidelines will significantly increase the availability of high-quality healthcare and reduce the hospitalization rate for exacerbation of chronic diseases, as well as improve disease outcomes.

Keywords: telemedicine, telemedicine center, patient counseling, telemedicine technologies.

Relationships and Activities: none.

Chernyavskaya T.K.* ORCID: 0000-0003-0227-8076, Sobolev K.E. ORCID: 0000-0002-6173-9701, Novikov A.V. ORCID: 0000-0001-9856-2930, Zubkov D.S. ORCID: 0000-0002-9569-6930.

*Corresponding author: corona1974@mail.ru

Received: 04/02-2021

Revision Received: 10/03-2021

Accepted: 11/03-2021

For citation: Chernyavskaya T.K., Sobolev K.E., Novikov A.V., Zubkov D.S. TOP-10 questions about telemedicine counseling for cardiovascular patients. MONICA experience in 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2796. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2796

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЕГИСЗ — Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МОНИКИ — ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", МЭЭ — медико-экономическая экспертиза, ОМС — обязательное медицинское страхование, СД — сахарный диабет, СМО — страховые медицинские организации, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМТ — телемедицинские технологии, ТФОМС МО — Территориальный фонд ОМС Московской области, ТФОМС — Федеральный фонд ОМС, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭКМП — экспертиза качества медицинской помощи, ЭМК — электронная медицинская карта.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: corona1974@mail.ru

Тел.: +7 (916) 686-57-70

[Чернявская Т.К.* — к.м.н., заместитель директора по организации методической и аналитической работы, ORCID: 0000-0003-0227-8076, Соболев К.Э. — заслуженный врач РФ, к.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-6173-9701, Новиков А.В. — специалист отдела организации методической и аналитической работы, ORCID: 0000-0001-9856-2930, Зубков Д.С. — ведущий юрист, ORCID: 0000-0002-9569-6930].

С приходом в 2020г новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в жизнь пациентов и врачей во всем мире регулярное динамическое наблюдение за пациентами серьезно изменилось. Российские пациенты имели ограничения в посещениях поликлиники и врачей специалистов в разгар эпидемии, а врачи были вынуждены осваивать навыки лечения COVID-19. Пациенты, врачи и система здравоохранения в целом пытались найти новые эффективные способы коммуникации, способные поддерживать контроль за состоянием здоровья пациентов, особенно с хроническими неинфекционными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) и др. Одной из форм такого взаимодействия оказались телемедицинские услуги.

Телемедицина представляет собой использование современных информационно-коммуникационных технологий, обеспечивающих связь медицинских специалистов с пациентами с целью диагностики, лечения, консультирования и обучения пациента. Телемедицинская помощь включает проведение дистанционных консультаций как в реальном времени, так и отсрочено. Дистанционное консультирование — вид медицинской услуги, предоставляемой пациенту медицинским учреждением. Однако самым распространенным видом телемедицины является связь пациента с врачом по телефону, которая оказалась желанной со стороны пациента и желаемой со стороны врача. Согласно исследованию “Индекс здоровья будущего”, дистанционно проконсультироваться с врачом в определенных жизненных ситуациях сегодня хотели бы 82% россиян. Обсуждение результатов медицинских осмотров (46%) и получение общих рекомендаций по здоровью (44%) — самые частые вопросы, которые россияне готовы решить путем удаленной консультации с медицинским работником [1].

Однако высокий интерес к телемедицинскому консультированию порождает у врачей целый ряд вопросов, касающихся медицинского, юридического, технического и прочих аспектов такого вида медицинской помощи.

В октябре 2020г на базе ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского” (МОНИКИ) был создан телемедицинский центр для оказания дистанционной консультативной помощи больным, в т.ч. перенесшим COVID-19, а также для пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром. В телемедицинском центре консультации проводят врачи-терапевты, а также врачи-специалисты (эндокринологи, кардиологи, пульмонологи и др.). Ежедневно в телемедицинском центре МОНИКИ проводится >500 телеконсультаций пациентов из Московской области.

Были отобраны 10 самых частых вопросов врачей, консультирующих или планирующих проводить телемедицинские консультации пациентов в системе телемедицинских услуг, которые были проанализированы с медицинской и правовой точек зрения.

Вопрос 1. *Возможно ли консультировать пациентов по телефону?*

Позиция кардиолога. Каждый врач имеет опыт консультирования пациентов по телефону. Говоря о пациентах кардиологического профиля, которые требуют регулярного наблюдения, в первую очередь, говорим о пациентах с ИБС, ХСН и АГ. Целью регулярного наблюдения является поддержание стабильных гемодинамических показателей, массы тела, показателей сахара крови и уровня липидов, а также своевременное планирование медицинского обследования и обсуждение его результатов с пациентом. Возможно ли эффективное ведение пациента при использовании телемедицинских технологий (ТМТ)? Результаты сравнительно недавно опубликованного обзора “Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли место для интернет-вмешательств?”, в который вошли результаты 23 исследований по изучению пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), СД, с повышенным риском ССЗ в сравнении с общей популяцией, продемонстрировали статистически значимое (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$) улучшение уровня артериального давления (АД), гликированного гемоглобина, показателей липидного профиля, изменения пищевых привычек, снижение массы тела, уменьшение окружности талии, индекса массы тела, а также общего сердечно-сосудистого риска в группах телемедицинского наблюдения по сравнению с группами контроля [2].

Очень часто врачи общаются с пациентами по телефону, назначая или корректируя терапию больных. В условиях пандемии COVID-19 доступность плановой кардиологической помощи снизилась, посещение поликлиник было ограничено, что привело к увеличению телефонных контактов пациентов и врачей. Это в какой-то мере позволило увеличить доступность медицинских консультаций для пациентов, но от врачей потребовало использования наиболее проверенных, безопасных и эффективных методов лечения. Поэтому при консультировании пациентов врачи должны отдавать предпочтение наиболее эффективным, изученным лекарственным препаратам, обладающим минимальным риском развития побочных эффектов. Принципы доказательной медицины, изученность препаратов в рамках клинических исследований и доступность рекомендуемых лекарств должны определять приоритет выбора лекарственного средства для любого пациента.

Более того, обсуждая терапию пациента в рамках телемедицинской консультации, следует уточ-

нить не только базисную терапию основного заболевания (например, лечения АГ, ИБС или ХСН), но и всю сопутствующую терапию, которую пациент принимает. Опыт консультирования в МОНИКИ показывает, что 84% пациентов не сообщают самостоятельно обо всей сопутствующей терапии без наводящих вопросов. Правильными вопросами к пациенту при телемедицинской консультации следует считать: “Перечислите все препараты, которые Вы принимали по любым поводам в течение последней недели. Посмотрите на упаковку препарата. В какой дозе вы принимали каждое лекарство? Покажите упаковку препарата в экран компьютера/телефона, по которому проходит телеконсультация” Тщательный сбор такой информации позволяет не только правильно оценить терапию пациента, но и судить о возможных межлекарственных взаимодействиях и минимизировать риски побочных эффектов лекарственных препаратов. По данным опроса пациентов в телемедицинском центре МОНИКИ анализ “забытых пациентом препаратов” показал, что 46% пациентов забывали рассказать о приеме противовирусных препаратов с целью профилактики острого респираторного вирусного заболевания, особо следует отметить, что 33% пациентов, принимавших гидроксихлорохин в профилактических целях, не упоминали об этом при сборе анамнеза терапии, 60% пациентов не знают точной кратности приема нестероидного противовоспалительного средства в начале заболевания COVID-19, 35% пациентов не знают дозы и длительности приема антибактериальной терапии на амбулаторном этапе лечения пневмонии, 20% забывали рассказать о приеме статинов, 8% пациентов не уточняли дозы и кратность приема диуретиков при ХСН, 90% пациентов со стабильной ИБС самостоятельно не рассказывают о периодическом приеме нитратов. Таким образом, снижение риска ошибок при сборе анамнеза медикаментозной терапии позволит оптимизировать лечение больного и минимизировать использование нерациональных и опасных лекарственных комбинаций.

Позиция юриста. Закон позволяет консультировать пациентов дистанционно и пока не ограничивает перечень применяемых для этого технических средств связи, однако предъявляет ряд требований к порядку дистанционного наблюдения [3]:

1. Первичный осмотр пациента должен быть очным и завершиться установлением диагноза, назначением лечения и обследования.
2. Дистанционное наблюдение назначается лечащим врачом после осмотра.
3. Для распознавания и подтверждения личности пациента используется единая система идентификации и аутентификации (ЕСИА).
4. Действуют общие правила оказания медицинских услуг: оформление договорных отноше-

ний, согласия на обработку персональных данных, информированного добровольного согласия на вмешательство и на дистанционный формат медицинской помощи, соблюдение порядков оказания медицинской помощи и режима врачебной тайны.

5. Информацию для наблюдения врач черпает из медицинских информационных систем, в т.ч. из единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), и из показаний медицинских изделий для мониторинга состояния здоровья.

6. Лечащий врач вправе корректировать ранее назначенное лечение.

7. По результатам телеконсультации врач обязан вынести заключение о необходимости очного осмотра.

8. Врач оформляет электронную медицинскую карту с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи.

Все перечисленные условия являются обязательными, и при их несоблюдении действия врача будут рассматриваться либо как некачественная медицинская помощь, либо как отсутствие таковой вовсе с соответствующими правовыми последствиями. Что касается разговоров по телефону с родственниками и друзьями, то они так и остаются обычным общением и не относятся к медицинским услугам.

Вопрос 2. Каковы возможности телемониторинга и телеконсультирования?

Позиция кардиолога. Современные ТМТ предоставляют большой арсенал средств для взаимодействия между поставщиком и потребителем медицинских услуг, которые расширяют возможности контроля за факторами риска, позволяют повысить эффективность лечения и увеличить комплаентность пациентов. Телемониторинг может включать различные мобильные “приложения здоровья” для улучшения диагностики, дистанционного наблюдения, обучения и даже психологической поддержки пациентов. Кроме того, есть возможность использовать интерактивные инструменты мотивации больных для достижения конечной цели — снижения распространенности факторов риска и улучшения контроля над ССЗ [4]. Например, мобильные технологии и веб-подходы, направленные на формирование мотивации к модификации образа жизни и нормализацию веса пациентов. Так, программа Active Body Control (ABC) сочетала в себе телемониторинг ежедневной физической активности и потребления калорий с недельной индивидуальной обратной связью с опытными тренерами в течение 6–12 мес. Эта программа показала, что такая тактика ведения пациентов эффективна у взрослых с ожирением и у больных СД 2 типа [5].

Эффективность терапевтического воздействия на пациентов с АГ имеет ключевое значение, осо-

бенно в первые месяцы от начала лечения. Обзор 23 рандомизированных клинических исследований, проведенных Omboni S, et al, показал снижение уровня систолического и диастолического АД у пациентов, включенных в группу телемониторинга АД на протяжении 6 мес. — на -4,7 мм рт.ст. и на -2,5 мм рт.ст., соответственно. Кроме того, вероятность достижения целевого АД у пациентов в группе телемониторинга АД была выше на 16% [6]. Еще одно исследование (Telemonitoring and/or Self-Monitoring of Blood Pressure in Hypertension) продемонстрировало существенное снижение офисного систолического АД в группе вмешательства на -12,9 мм рт.ст. и -17,6 мм рт.ст., спустя 6 и 12 мес. [7].

Результаты исследований, посвященных оценке эффективности применения различных режимов телемониторинга у пациентов с ХСН, достаточно противоречивы. Pekmezaris R, et al выполнили метаанализ, включивший данные 26 клинических исследований. В рамках этого метаанализа было показано, что применение телемедицинского наблюдения снижает общую смертность больных с ХСН в первые 6 мес. после госпитализации и начала использования телемониторинга на 40%, но к 12-му мес. наблюдения положительный эффект телемониторинга на выживаемость исчезает. Вероятно, это связано с прогрессированием самого заболевания и со снижением приверженности к самоконтролю со стороны пациентов и их родственников. Частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН не снижалась ни через 6, ни через 12 мес., а вот частота обращений к врачу даже увеличивалась в 1,5 раза. По-видимому, это объясняется бóльшим вниманием участников подобных программ к своему здоровью [8].

Другой метаанализ, включивший 25 исследований дистанционного мониторинга с участием >9,5 тыс. пациентов с ХСН, проведенный в Институте сердца и диабета в Мельбурне, изучал эффективность двух различных телемедицинских методик — телемониторинг (беспроводная передача специалисту данных о состоянии пациента и его витальных показателях) и структурированная телефонная поддержка (сообщение пациентом своих показателей, например, пульса, давления и т.п. в соответствии с предложенной схемой по телефону и получение рекомендаций) [6]. В рамках этого исследования выяснилось, что телемониторинг при ХСН эффективно снижает смертность — 102 смерти на 1 тыс. человек в год vs 154 на 1 тыс. в контрольной группе. Структурированная телефонная поддержка оказалась в этом аспекте малоэффективной — 112 смертей на 1 тыс. человек в год vs 127 на 1 тыс. Однако оба метода теленаблюдения существенно снижали частоту госпитализаций в связи с ухудшением заболевания. В группе структурированной телефонной поддержки этот показатель составил 164 случая на 1 тыс. человек в год при 213 на 1 тыс. в контрольной группе, а в группе телемони-

торинга — 225 случаев на 1 тыс. человек в год при 285 на 1 тыс. в контроле. Более того, оба метода дистанционного мониторинга существенно повышали качество жизни пациентов и снижали затраты на оказываемую им медицинскую помощь.

Опыт работы телемедицинского центра МОНИКИ показал, что не все пациенты желают находиться на телемедицинском наблюдении, которое инициируется медицинскими работниками. Около 14% пациентов, выписываемых из стационаров по поводу лечения новой коронавирусной инфекции, в первые сутки после выписки отказывались от телемедицинского наблюдения, ссылаясь на утомленность от медицинского наблюдения и внимания со стороны медицинского персонала, а также нежелание обсуждать с врачами телемедицинского центра вопросы, касающиеся персональных данных, состояния здоровья и дальнейшей тактики лечения и реабилитации. При этом среди отказавшихся пациентов были те, кто имел ≥2 сопутствующих диагнозов, что требует активного амбулаторного наблюдения, в т.ч. АГ, ИБС, СД и ХСН. Эти пациенты категорически отказывались от предложений переноса телемедицинской консультации на другое, удобное для них время, так же, как и от помощи в организации их встречи с терапевтом амбулаторно-поликлинической службы. Наиболее негативно воспринималась пациентами необходимость предоставления информации, касающейся персональных данных, в т.ч. данных полиса обязательного медицинского страхования (ОМС) и места жительства. На наш взгляд подобная ситуация может отражать эмоциональное истощение, психологическое и физическое утомление пациентов и подавленность после перенесенной COVID-19.

С другой стороны, 29% пациентов, с которыми телефонный контакт после выписки из инфекционных отделений состоялся, были готовы к телемедицинскому сотрудничеству. Они позитивно воспринимали данный вид взаимодействия с врачом. Из них 32% предпочли видеосвязь, а оставшиеся 68% выбрали телефонную связь, ввиду ее технической доступности, легкости и отсутствия необходимости приобретения дополнительных навыков коммуникации. Пациенты охотно сообщали результаты самоконтроля состояния — зачитывали дневники измерения температуры, мониторинга АД, веса и динамики физической активности.

Позиция юриста. В России в настоящее время для дистанционного наблюдения используются медицинские информационные системы, ЕГИСЗ, медицинские изделия для мониторинга состояния здоровья [9]. Важно помнить, что врач вправе использовать только зарегистрированные медицинские изделия, а к медицинским изделиям закон наряду с инструментами, аппаратами, приборами, оборудованием и материалами относит и специальное программное обеспечение [10]. Показания приборов

и программного обеспечения, используемых пациентом для мониторинга состояния здоровья (датчики АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений), могут приниматься во внимание врачом только при соответствующей регистрации их как медицинского изделия [11]. Если пациент пользуется бытовыми товарами, врач обязан отметить это при внесении в электронную медицинскую карту сведений о мониторинге здоровья так же, как при описании анамнеза целесообразно сопровождать цитирование прямой речи пациента отметкой “со слов пациента”.

Вопрос 3. Какова ответственность врача за телемедицинские рекомендации?

Позиция кардиолога. Любое консультирование пациента, в т.ч. в формате ТМТ, подразумевает четкое следование специалиста современным стандартам и нормативным документам, содержащим современные подходы к лечению определенных групп пациентов. Говоря о консультировании пациентов с АГ, ИБС и ХСН, современный врач должен, в первую очередь, руководствоваться текущими рекомендациями, коими в настоящее время являются рекомендации по лечению АГ у взрослых 2020г, одобренные научно-практическим советом Минздрава России, а также аналогичные рекомендации по лечению больных с ХСН или стабильной ИБС. Рекомендации, данные пациенту в рамках телемедицинского консультирования, должны включать не только аспекты диагностики и лечения, но и обязательно содержать информацию о мерах борьбы с факторами риска ССЗ и немедикаментозных методах лечения. Не предоставление данного рода информации является нарушением стандартов оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ.

Позиция юриста. Требования закона к качеству телемедицинской помощи основаны на общих принципах гражданского законодательства и соответствуют общепринятым правилам оказания медицинской помощи: соблюдение порядков оказания медицинской помощи [10], превышение пользы медицинской помощи над потенциальным вредом от нее, как главный интерес пациента (принцип *non nocere*) [12], и соответствующая этому интересу заботливость и осмотрительность врача в целях предотвращения вреда пациенту [13]. Даже если наступили неблагоприятные последствия, врач не понесет ответственности, если докажет, что действовал с должной степенью заботливости и осмотрительности, предпринял все возможное в рассматриваемой ситуации. В настоящий момент определены следующие виды ответственности врача: 1. дисциплинарная (перед работодателем), 2. уголовная (перед обществом), 3. административная (перед государством), 4. гражданско-правовая (перед тем, кому причинен вред).

Вопрос 4. Можно ли помочь дистанционно, если пациенту внезапно стало плохо?

Позиция кардиолога. Внезапное ухудшение здоровья пациента с ССЗ чаще всего имеет в основе нестабильность уровня АД, возникшие нарушения ритма и клинические проявления острой ишемии миокарда или головного мозга. Сегодня существуют убедительные данные, что телемедицинские программы наблюдения за больными снижают риски возникновения острых ситуаций.

Результаты Европейского многоцентрового клинического исследования “Домашний мониторинг” по наблюдению за пациентами с предсердными тахикардиями — HomePAT (Home monitoring for the management of Patients with Atrial Tachyarrhythmia), показали, что использование ТМТ по передаче данных электрокардиографии (ЭКГ) способствовало уменьшению длительности возникших пароксизмов на 36% — с $12,1 \pm 7,7$ до $7,8 \pm 3,1$ ч [14].

Другое исследование продемонстрировало, что у пациентов с ССЗ, включенными в программу телемониторинга, проблемы со здоровьем и тяжелые случаи возникали вдвое реже, чем у тех, кто наблюдался у врачей только планово [15]. В данное исследование были включены 450 участников с неконтролируемой АГ, которые случайным образом разделены на две группы. Первая группа ($n=222$) в течение пяти лет получала плановую первичную медицинскую помощь. Пациенты второй группы ($n=228$) между плановыми визитами к врачу регулярно самостоятельно измеряли дома АД и отправляли результаты в электронном виде врачу, который своевременно корректировал лечение, давал рекомендации по изменению образа жизни. На протяжении 5 лет наблюдения в обеих группах пациентов оценивались такие события, как сердечные приступы, инсульты и инфаркты, установка коронарных стентов, госпитализация или смерть, связанные с ССЗ. Результаты исследования показали, что у пациентов из второй группы вероятность хотя бы одного из серьезных сердечно-сосудистых событий составила 5,3%, что почти вдвое ниже по сравнению 10,4% в группе плановой медицинской помощи. Таким образом, исследование убедительно продемонстрировало преимущество дистанционного мониторинга в профилактике развития острых сосудистых катастроф.

Что касается экстренной помощи в момент резкого ухудшения состояния пациента, то опыт телемедицинских консультаций в центре МОНИКИ показывает, что наилучшим решением является удаленная помощь в организации приезда бригады скорой или неотложной медицинской помощи. Попытки медикаментозного лечения пациента в экстренной ситуации дистанционно малоэффективны в связи с трудностями получения объективных данных о состоянии больного, наличии одышки, частоте дыхательных движений и других важ-

ных витальных параметрах, а также с отсутствием достоверных показателей гемодинамики. В то же время, психологическая поддержка пациента и его родственников в момент принятия решения о вызове бригады скорой медицинской помощи (СМП) и во время ожидания приезда врачей — это важный момент телекоммуникации пациента и/или его родственников и медицинских работников. Опыт телемедицинского консультирования в МОНИКИ демонстрирует, что 2% телеконсультаций пациентов, выписанных после стационарного лечения COVID-19, завершаются вызовом бригады СМП или неотложной помощи, причем инициатором всегда является врач телемедицинского центра. Следует помнить, что врач при возникновении сомнений в стабильности состояния пациента в момент телемедицинской консультации должен рекомендовать пациенту очную консультацию, в т.ч. посещение поликлиники и выполнение необходимых исследований. Кроме того, в определенных условиях, сотрудники телемедицинских центров могут помочь больному записаться на прием к участковому врачу в поликлинике по месту прикрепления пациента.

Позиция юриста. Рассмотрим случай дистанционного наблюдения или прямого обращения пациента к врачу, но не вызова для консультации специалиста прибывшей на место бригады СМП. В данных условиях возможно оказание первой само- и взаимопомощи [16]. Медицинская помощь по определению невозможна, потому что ни пациент, ни его родственники, ни иные находящиеся рядом лица не имеют разрешения на медицинскую деятельность [17]. Следовательно, рекомендации пациенту будут состоять из двух частей:

1. Настоятельное требование к пациенту или окружающим вызвать бригаду СМП. Если это невозможно, врач сам обязан осуществить вызов.

2. Рекомендации по мерам первой помощи [18]:
— определение, устранение и прекращение действия угрожающего фактора (отклонения уровня АД или глюкозы в крови от обычных показателей, отравление, тепловое воздействие),

- придание телу оптимального положения,
- контроль сознания, дыхания, кровообращения,
- передача пострадавшего бригаде СМП.

Требование от пациента или окружающих осуществления каких-либо медицинских вмешательств не всегда соответствует принципу заботливости и осмотрительности, т.к. пациент может в какой-то момент перестать отдавать отчет в своих действиях и случайно принять сверхвысокую дозу рекомендованного лекарства или ввести его некорректно, с опасностью для здоровья — западение языка при приеме таблетки, повреждение сосуда или нерва при внутримышечной инъекции. Что касается окружающих пациента, то в моменты душевного волнения их поведение также бывает недостаточно адекватным

и может порой повредить пациенту больше, чем его основное состояние. В любом случае лечащий врач, распоряжающийся действиями пациента и окружающих, обязан соотносить свои требования с подготовкой и эмоциональным состоянием подопечных и обязательно отразить это обстоятельство в протоколе электронной медицинской карты, чтобы снять возможные вопросы, возникающие при расследовании инцидента.

Вопрос 5. При помощи каких технических средств и информационных систем можно проводить телеконсультации?

Позиция кардиолога. Опыт проведения телеконсультаций в МОНИКИ показал, что пациенты, активно взаимодействующие с медицинскими работниками готовы предоставлять всю запрашиваемую врачами информацию, включая данные дневников мониторинга витальных показателей, паспортные данные и данные полисов ОМС всеми доступными способами. Пациенты готовы пересылать фотографии медицинских документов на WhatsApp, Telegram и прочие коммуникационные платформы для быстрого взаимодействия с врачами. Однако врачу не следует забывать о том, что данная информация носит персональный характер, а, следовательно, может передаваться, храниться и обрабатываться в соответствии со строгими требованиями, предъявляемыми к персональным данным. Опыт МОНИКИ показал, что при оказании телемедицинских услуг в формате ОМС наиболее удобной является работа с медицинской информацией, внесенной в Единую медицинскую информационную аналитическую систему Московской области. Доступность информации о пациенте в данной системе позволяет не только безопасно пользоваться информацией, но и дополнять ее новыми данными, более полно представляя динамику состояния больного, а также своевременно отражать в медицинской документации необходимую информацию.

Позиция юриста. Медицинские организации вправе создавать медицинские информационные системы, содержащие данные о пациентах, об оказываемой им медицинской помощи, о медицинской деятельности медицинских организаций [19]. Круг платформ для реализации ТМТ законодательно не ограничен. Образующие платформы оборудование и программное обеспечение должны быть зарегистрированы в качестве медицинских изделий [10]. Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных, внесенных в ЕГИСЗ или государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта РФ, или медицинскую информационную систему, или информационные системы, соответствующие требованиям закона [9]. Иные информационные системы подключаются к ЕГИСЗ и ЕСИА федеральными исполнительными органами

государственной власти [20]. Таким образом, единой платформой ТМТ в России является ЕГИСЗ.

Позиция инженера. Необходимо выбирать только те системы, которые зарегистрированы и имеют интеграцию с Подсистемой “Федерального реестра электронных медицинских документов” ЕГИСЗ. В последний год определена четкая позиция развития медицинских систем с точки зрения информационного взаимодействия и обмена. Платформа может быть абсолютно любая, главное, чтобы разработанная или приобретенная система содержала в себе возможность передачи структурированных медицинских данных по известным протоколам, например, HL7 — стандарт обмена, управления и интеграции электронной медицинской информации. При собственном создании или выборе системы на рынке необходимо учитывать класс защищенности систем, как правило, класс для медицинских систем определен К2. Не следует выбирать системы, которые не зарегистрированы на территории РФ, а также те, чьи сервера хранения и обработки персональной информации пациентов находятся за пределами территории РФ.

При дистанционной работе с модулем системы “телемедицина” необходимо обязательно находиться в защищенной среде интернет. Как правило, используются VPN (Virtual Private Network — виртуальная частная сеть). Это безопасное, зашифрованное подключение между двумя сетями или между отдельным пользователем и сетью. Следует внимательно подходить к безопасности и чистоте работы с системами через интернет. Пренебрежение этими правилами может привести к утечке персональных данных пациентов и, как следствие, к проблемам распространения этих данных в свободном доступе. При использовании шифрованного канала передачи данных врач может оказывать телемедицинские услуги независимо от его географического положения. Следует помнить, что соединение через виртуальную частную сеть для телемедицинских консультаций должно быть предоставлено медицинской организацией или вышестоящим министерством информационных технологий. Медицинскому работнику не следует пытаться создавать защищенное соединение самому. Это может привести к утечке персональных данных, а также возможности злоумышленников проникнуть в ядро системы и повредить не только модуль работы телемедицины, но и всю систему региона.

Вопрос 6. Какую медицинскую документацию необходимо оформлять при дистанционных консультациях?

Позиция кардиолога. Телемедицинская консультация является одной из форм оказания медицинской помощи, следовательно, должна быть задокументирована в полном объеме. Информация должна содержать все данные, позволяющие определить

кому, когда и кем была оказана эта услуга, каковы суждения врача о пациенте, на чем они основаны, а также планы обследования, лечения с обоснованием выбранной тактики. Очень важно при сборе анамнеза пациента и заполнении медицинской информации отображать не только, например, уровень АД, но и такие его характеристики, как вариабельность, уровень пульсового АД, которые являются необходимыми показателями для определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов. Отражение этих характеристик гемодинамических показателей позволит правильно обосновать выбор медикаментозной терапии, а в последующем оценить эффективность лечения.

Опыт работы врачей в телемедицинском центре МОНИКИ показал, что при проведении телемедицинской консультации удобно использовать заранее составленные электронные шаблоны, в которых содержатся правильно сформулированные вопросы к больному в зависимости от заболевания пациента. Например, при отметке врача о том, что у пациента имеется диагноз ХСН, электронный шаблон самостоятельно открывает дополнительные вопросы к больному — каков уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), каковы результаты 6-минутного теста ходьбы, наблюдается ли пациент в поликлинике в кабинете ХСН, получает ли пациент ежедневную диуретическую терапию и др. Заранее сформированный шаблон позволит не только полностью собрать все необходимые данные о больном, но и поможет врачу не упустить в ходе телемедицинской консультации важных медицинских деталей, позволяющих правильно судить о состоянии пациента, установить верный диагноз и дать корректные рекомендации, соответствующие стандартам оказания медицинской помощи.

Врачу следует помнить, что случаи оказания услуг, связанных с применением ТМТ, подлежат контролю со стороны страховых медицинских организаций (СМО) и территориального фонда ОМС Московской области (ТФОМС МО) в виде медико-экономической экспертизы (МЭЭ) и экспертизы качества медицинской помощи (ЭКМП) по соответствующему профилю на основании действующего “Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию”, утвержденного приказом федерального фонда ОМС (ФФОМС) от 28.02.2019г. № 36 (далее — Порядок контроля) [21].

Контроль телемедицинских консультаций (коды услуг А13.29.009.2 и А13.29.009.3) может проводиться СМО и ТФОМС ежемесячно как в рамках плановых МЭЭ и экспертиз качества медицинской помощи (ЭКМП), при этом проводится за-

прос и экспертиза медицинской документации по случаям за 2 мес., предшествующих проверке, так и в рамках тематических проверок МЭЭ и/или ЭКМП согласно плану, утвержденному ТФОМС МО, или внепланово по поручению ТФОМС МО по случаям за 12 мес., предшествующих проверке.

Объем ежемесячных МЭЭ и ЭКМП определен пунктами 23 и 40 Порядка контроля в целом по всем профилям оказания медицинской помощи и составляет при оказании медицинской помощи амбулаторно не менее:

- для МЭЭ — 0,8% от числа принятых к оплате случаев оказания медицинской помощи;

- для ЭКМП — 0,5% от числа принятых к оплате случаев оказания медицинской помощи.

Фактически в рамках указанных нормативов СМО может быть запрошено до 100% случаев оказания телемедицинских консультаций.

При поступлении запроса от СМО и/или ТФОМС о проведении проверки, соответствующие подразделения медицинской организации обязаны подготовить и представить медицинскую документацию в срок не позднее 5 рабочих дней с даты запроса.

В случае непредставления документации Порядком контроля предусмотрены финансовые санкции в размере 100% стоимости поданной в оплату услуги + штраф в размере 2,4 тыс. руб. за каждый случай.

Позиция юриста. Сведения об оказании медицинской помощи с применением ТМТ вносятся в электронную медицинскую карту (ЭМК) с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника [22]. Следовательно, носителем информации является ЭМК. Оформление ЭМК осуществляется по общим правилам оформления первичной медицинской документации, утвержденным Приказом Минздрава России от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению». Материалы, полученные по результатам дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой, медицинских работников и пациентов, включая материалы, направленные на консультацию, медицинские заключения по результатам консультаций и протоколы консилиумов врачей, данные, внесенные в медицинскую документацию пациента, данные, формирующиеся в результате дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациента (документация), а также аудио- и видеозаписи консультаций и консилиумов врачей, текстовые сообщения, голосовая информация, изображения, иные сообщения в электронной форме (сопутствующие материалы), подлежат хранению [23]: ЭМК по общему правилу подлежит хранению не менее 25 лет, сопутствующие материалы — 1 год [24].

При проведении консилиума врачей с применением ТМТ обязательному оформлению подлежат следующие документы:

- заключение врача сторонней медицинской организации,

- протокол консилиума.

Указанные документы посвящены вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации [25].

Вопрос 7. Вправе ли пациент получить справку о проведенной телеконсультации?

Позиция кардиолога. Сегодня все современные рекомендации по ведению пациентов с ССЗ характеризуются высокой пациент-ориентированностью. Это подразумевает активное привлечение больного и его родственников к процессу самоконтроля и лечения. Для этого эксперты предлагают использовать дневники самоконтроля, наглядные шкалы для субъективной оценки состояния, в т.ч. для оценки эмоционального статуса, переносимости физической нагрузки, характера ишемических проявлений коронарной болезни сердца и многие другие. Кроме того, пациентам рекомендуют четко контролировать регулярность приема лекарственных препаратов, соблюдать рекомендации по немедикаментозному лечению и вести динамические дневники самоконтроля витальных показателей, таких как АД, частота сердечных сокращений, вес, объем выпитой/выделенной жидкости, сахар крови и т.д. Прежде чем спрашивать с больного все эти данные, ему сначала необходимо предоставить всю информацию о характере его заболевания, тактике дальнейшего наблюдения и лечения, а также четко проинструктировать о правилах техники проведения измерительных манипуляций (правила измерения АД, правила динамического определения массы тела, методику проведения дыхательной гимнастики и т.д.). Вся эта информация, согласно требованиям нормативной документации, должна быть доведена до пациента понятным языком и в полном объеме. Как это сделать?

Опыт работы телемедицинского центра МОНИКИ показал, что, даже без активного запроса пациента на выдачу справки или выписки из медицинской карты о проведенной телемедицинской консультации, пациенту необходимо предоставлять определенный документ — Заключение о проведенной телеконсультации, в котором будет подробно и понятно для пациента прописана программа его действий — прием лекарственных препаратов с указанием кратности приема, времени приема и дозы, особенности диеты, желательно с указанием приоритетных и нежелательных продуктов и приблизительным меню, четкими деталями физической

нагрузки (длительность, регулярность), подробным описанием техники выполнения физических упражнений. Специалисты центра МОНИКИ демонстрировали видеоматериалы с техникой выполнения дыхательных упражнений и даже предоставляли ссылку для самостоятельного изучения техники дыхательных упражнений и выполнения их пациентами синхронно с видеоматериалами. Кроме того, заключение, переданное пациенту, должно обязательно содержать рекомендации о необходимости повторного консультирования, его сроках и времени, планируемых процедурах обследования и показаниях к ним. Как и любой медицинский документ, заключение должно быть датировано, иметь информацию о времени и месте консультирования, должно содержать информацию о лечебном учреждении, предоставившем данный вид медицинских услуг, а также информацию о медицинском работнике, проводившем консультацию, и должно быть визировано им. В идеальной ситуации пациент тоже должен подписать данное заключение, подтвердив, что вся полученная информация ему понятна и он согласен с планом действий.

Позиция юриста. Консультация с применением ТМТ считается завершенной после получения запросившей организацией или пациентом медицинского заключения по результатам консультации или протокола консилиума врачей или предоставления доступа к соответствующим данным и направления уведомления по указанным контактным данным запросившей организации или пациента [26]. Пациент имеет возможность реализовать своё право на информацию о состоянии своего здоровья, не только непосредственно знакомясь с медицинской документацией, но и запрашивая в электронной форме отражающие состояние здоровья пациента медицинские документы (их копии) и выписки из них, в т.ч. в форме электронных документов [27].

Вопрос 8. Можно ли пациенту выдать рецепт в рамках телемедицинской консультации?

Позиция кардиолога. Запрос пациента на выдачу рецепта часто ассоциирован с правом пациента на льготное лекарственное обеспечение. Опыт работы телемедицинского центра МОНИКИ показывает, что лишь 13% пациентов, выписанных после стационарного лечения новой коронавирусной инфекции, имеют данное право, и только 46% из них его реализуют. В то же время, современное законодательство диктует условие выписки лекарственных препаратов по международному непатентованному наименованию. Вопросы об амбулаторном долечивании, включая аспекты продолжения приема медикаментозных препаратов, являются одними из самых частых среди тех, которые задавали пациенты в ходе телеконсультаций. Врачи телемедицинского центра вместе с пациентами принимали решение о про-

должении антикоагулянтной терапии, продолжении инсулинотерапии или возобновлении пероральной сахароснижающей терапии, изменении медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистого профиля. Многие лекарственные препараты, необходимые пациентам, подлежат рецептурному отпуску, а, следовательно, организация получения рецепта — необходимый элемент телеконсультирования. Организовать оформление рецепта сегодня можно несколькими путями — традиционным: через запись пациента на прием к врачу амбулаторно-поликлинического медицинского учреждения или телекоммуникационное: через оформление электронного рецепта непосредственно в рамках телемедицинской консультации. В любом случае, основная задача врача — обеспечить возможность непрерывного режима медикаментозной терапии и поддержания высокого уровня мотивации и комплаентности больного.

Позиция юриста. Медицинская организация имеет право выдавать медицинские рецепты на лекарственные препараты и медицинские изделия на бумажном носителе и (или) с согласия пациента в форме электронных документов с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника в порядке, установленном уполномоченным Минздравом России [28]. Решение об использовании на территории субъекта РФ наряду с рецептами на лекарственные препараты, оформленными на бумажном носителе, рецептов на лекарственные препараты, сформированных в форме электронных документов, принимается уполномоченным органом исполнительной власти субъекта РФ [29].

Рецепт в форме электронного документа формируется с использованием государственной информационной системы в сфере здравоохранения субъекта РФ, медицинской информационной системы медицинской организации [30]. По требованию пациента экземпляр электронного рецепта оформляется на бумажном носителе, в т.ч. на рецептурных бланках форм № 107-1/у, № 148-1/у-88, № 148-1/у-04(л) с отметкой “Дубликат электронного документа” [31].

Обращение рецептов в форме электронного документа производится по общему правилу, вместо аналоговой подписи используется усиленная квалифицированная электронная подпись медицинского работника [32]. Учёт рецептов, оформленных в форме электронного документа, осуществляется в государственной информационной системе в сфере здравоохранения субъекта РФ посредством ведения единого реестра рецептов, оформленных в форме электронных документов [33]. Аптечные организации должны иметь подключение к ЕГИСМ субъекта РФ, чтобы получать информацию об электронном рецепте в случае обращения пациента или уполномоченного им лица.

Вопрос 9. Что может предпринять врач во время телемедицинской консультации?

Позиция кардиолога. Причинами, по которым пациенты обращаются за телемедицинскими консультациями, могут стать различные клинические ситуации, в рамках которых врач должен быстро принять решение относительно тактики лечения конкретного пациента, потребности в очной консультации или даже госпитализации, необходимости выполнения некоторых диагностических обследований или потребности в дополнительном консультировании врачами-специалистами, а также относительно методов немедикаментозного или медикаментозного лечения, в т.ч. коррекции принимаемых лекарственных препаратов. Очень непросто лечить по телефону. Главное — не пропустить появление жизнеугрожающих состояний, требующих немедленного очного обращения пациента за медицинской помощью. На помощь врачу в дистанционном консультировании приходят четкие знания алгоритмов дифференциального диагноза, тактики обследования пациента и стандартов лечения пациентов, подтвержденные клиническими рекомендациями. Однако применять эти знания в полной мере следует у тех пациентов, которые хотя бы однократно присутствовали на очной консультации, в ходе которой у врача сложилось понимание диагноза и состояния пациента, имеется объективная картина болезни, а также четкая уверенность в том, что пациент оценивает свое состояние правильно, выполняет тесты самоконтроля верно. На эти показатели врач может ориентироваться, оценивая динамику состояния больного. В рамках первой очной консультации врачу необходимо убедиться, что пациент, например, правильно измеряет уровень АД, корректно считает пульс, обучен технике работы с глюкометром и, в целом, когнитивный статус больного позволяет доверять получаемой от него информации. В противном случае вероятность ошибочного суждения врача будет высока.

В ходе телемедицинской консультации врач может:

1. Оценить состояние пациента как стабильное, не требующее изменения тактики лечения, и предложить больному придерживаться прежней тактики лечения и спланировать последующие консультативные телемедицинские контакты.
2. Определить состояние пациента как нестабильное, требующее незамедлительно осмотра врача. И в этой ситуации в рамках телемедицинской консультации врач может рекомендовать амбулаторное посещение пациентом врача (помочь записаться на прием в поликлинику), незамедлительную консультацию (вызов бригады СМП или неотложной медицинской помощи к больному на дом).
3. Определить потребность пациента в дополнительных обследованиях или в консультациях других врачей-специалистов (помочь записаться на прием в поликлинику).

4. Определить потребность пациента в назначении медикаментозных препаратов или изменение дозировок принимаемых лекарственных средств, а также выявить случаи потребности отмены лекарственных препаратов (аллергия, появление вероятных побочных явлений). В таких случаях принятие решений зависит от экстренности ситуации и наличия предшествующих очных контактов пациента и врача. Если врач ранее никогда не видел пациента, и клиническая ситуация не требует немедленного реагирования, следует рекомендовать пациенту обратиться на очную консультацию, в рамках которой должно быть изменено лечение. Однако вмешательство в медикаментозную терапию всегда требует последующего динамического наблюдения за пациентом.

Позиция юриста. Пределы полномочий врача при оказании медицинских услуг с применением ТМТ определяются его статусом:

- врач-консультант имеет право лишь на суждение — заключение о диагнозе, корректности уже назначенных и необходимости ещё не осуществлённых лечебно-диагностических вмешательств, а также о необходимости очного приёма;
- лечащий врач вправе активно действовать — корректировать ранее назначенное лечение, если на очном приёме диагноз уже установлен и лечение было назначено.

Полномочия лечащего врача изложены законодателем весьма неоднозначно. Так, врач в процессе телемедицинской консультации не наделён правом устанавливать клинический диагноз и корректировать план обследования пациента, однако оба эти действия учитываются при оценке качества медицинской помощи [34]. Рассматриваемая правовая коллизия вынуждает лечащего врача наблюдать пациента исключительно с предварительным диагнозом без установления клинического диагноза, а также воздерживаться от мониторинга ряда диагностических показателей здоровья пациента. Таким образом, закон в настоящее время препятствует полноценному дистанционному наблюдению за пациентом в динамике.

Отсутствие медицинского образования у большинства юристов сферы здравоохранения породило ещё один, на этот раз беспредметный, спор. Многие специалисты ошибочно оспаривают законность назначения во время телемедицинской консультации ранее не назначенных пациенту препаратов, относя к коррекции плана лечения лишь изменение дозировки ранее назначенных лекарственных препаратов или отмену их. Врачи, напротив, осведомлены о том, что план лечения определяется на первом (очном) приёме, и к его коррекции относятся любые последующие назначения лечащего врача без исключения, будь то изменение дозировки, режима и способа введения лекарственных средств, переход на фиксированные комбинации, отмена тех или иных назначений, а также на-

значение ранее не назначавшихся лекарственных средств, включая выписку электронного рецепта.

Вопрос 10. Каковы ограничения использования телеконсультаций?

Позиция юриста. Выше были освещены полномочия лечащего врача при использовании ТМТ, превышать которые недопустимо, в т.ч. не рекомендуются следующие действия:

- Проводить телеконсультации без лицензии на медицинскую деятельность по соответствующей специальности.
- Осуществлять дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента без назначений лечащего врача, без предшествующего очного осмотра.
- Использовать средства, не являющиеся медицинскими изделиями.
- Использовать незащищенные каналы обмена информацией.
- Дистанционные консультации не вправе проводить медицинские работники, сведения о которых не внесены в федеральный регистр медицинских работников, а также медицинские организации, не зарегистрированные в федеральном реестре медицинских организаций.

Позиция кардиолога. Телемедицина имеет большой потенциал для повышения доступности медицинской помощи населению, а также улучшения качества лечения, комплаентности пациентов, особенно с хроническими заболеваниями и повышения экономической эффективности медицинской помощи пациентам. В частности, телемедицина может быть очень полезной для лиц, проживающих в удаленных районах с низкой доступностью медицинских услуг и нехваткой высокоспециализированной профильной медицинской помощи, поскольку она способна преодолевать территориальные и временные преграды между медицинскими работниками и пациентами. Кроме того, современные телекоммуникации позволяют повышать уровень информированности населения о значимости основных факторов риска формирования хронических инфекционных заболеваний, методах борьбы с ними, а, следовательно, потенциально могут снижать риски развития и декомпенсации заболеваний, приводящих к смертельным исходам.

Опыт работы телемедицинского центра МОНИКИ показал, что смертность среди пациентов, выписанных после стационарного лечения новой коронавирусной инфекции, в возрасте >65 лет, длительно пребывавших в стационаре или получающих терапию с применением искусственной вентиляции легких и имеющих сопутствующие ССЗ или СД, без проведения телемедицинского консультирования за 3 мес. составила 0,67%, а в группе пациентов, получающих телемедицинские консультации, смертность за тот же период составила 0,18%.

Эти результаты носят высоко достоверный характер ($p=0,002$). Таким образом, практический опыт работы телемедицинского центра МОНИКИ доказал высокий уровень эффективности телемедицинских консультаций в снижении преждевременной смерти в постинфекционном периоде пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на высокий потенциал, телемедицина неравномерно внедряется в различных территориях. Недостаточное использование телемедицины обусловлено несколькими существенными препятствиями.

Одной из значимых проблем является совокупность человеческих и культурных факторов. Некоторые пациенты и медицинские работники проявляют сопротивление применению телемедицинских моделей, отличающихся от традиционных подходов или местной практики, а другие специалисты-медики и пациенты не обладают достаточной грамотностью в области использования ТМТ.

Также существенную проблему представляет собой нехватка рандомизированных исследований, посвященных экономической выгоде и эффективности применения ТМТ. Активное использование успешных случаев и тиражирование проектов, подобных телемедицинскому центру МОНИКИ, в различных территориях способны убедить организаторов здравоохранения более активно внедрять телемедицину.

Следующим фактором ограничения использования телемедицины является отсутствие достаточно развитой инфраструктуры современных интернет-технологий. На самом начальном уровне возможности применения телемедицины ограничены нестабильностью электроснабжения, повсеместным отсутствием подключения к интернету за пределами крупных городов, а ненадежная сотовая связь, компьютерные вирусы и ограниченная скорость передачи сигнала создают проблемы в случаях, когда уже имеется доступ в интернет. Перебои в работе интернет-каналов могут привести к трудностям при передаче изображений; низкое качество изображений ограничивает эффективность удаленных консультаций, а низкая пропускная способность каналов связи ограничивает проведение видеоконференций в реальном режиме времени. Недостаточные навыки местного персонала, ограниченные знания и ресурсы также могут ограничивать применение ТМТ. Нехватка персонала, обладающего компьютерной грамотностью и имеющего опыт работы с компьютерной техникой, в сочетании с длительным процессом освоения медицинских приборов, работающих с подключением к компьютеру, может также препятствовать распространению телемедицины. С целью обучения специалистов здравоохранения организации телемедицинских центров сегодня существуют специализированные образовательные

программы и циклы, в т.ч. в МОНИКИ, призванные систематизировать современные подходы и нормативно-правовую базу, касающиеся основ организации телемедицинских услуг.

Одним из основных препятствий для активного внедрения телемедицины, бесспорно, являются правовые вопросы. К ним относятся: отсутствие достаточных нормативно-правовых актов, позволяющих медицинским работникам оказывать услуги, не подвергая рискам себя и частную жизнь пациентов, не нарушая конфиденциальность при передаче, хранении и обмене данными между медицинскими работниками, находящимися в различных юрисдикциях; вопросы аутентификации медицинских специалистов, в частности, при работе с электронной почтой, и риски медицинской ответственности специалистов и медицинских учреждений, предоставляющих услуги телемедицины. Чтобы преодолеть все эти про-

блемы, деятельность в области телемедицины должна регулироваться четко установленными и всеобъемлющими правилами. Одновременно с этим должны быть разработаны нормативные документы, регулирующие вопросы конфиденциальности, секретности, доступа и ответственности. Среди специалистов по защите прав пациентов существует беспокойство по вопросам, касающимся защиты конфиденциальности, достоинства и частной жизни при использовании телемедицины. Крайне важно, чтобы телемедицинские услуги базировались на высоких принципах медицинской этики и деонтологии, чтобы честь и достоинство всех участников телемедицинских коммуникаций были защищены.

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

Литература/References

1. Kimpen J. The Future Health Index 2020 global report. <https://www.philips.com/a-w/about/news/future-health-index/reports/2020/the-age-of-opportunity>. (27 February 2020).
2. Pietrzak E, Cotea C, Pullman S. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Is There a Place for Internet-Based Interventions? *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(5):303-17. doi:10.1097/HCR.000000000000063.
3. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 36.2. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 36.2.
4. Piotrowicz E, Piotrowicz R. Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):12-6. doi:10.1177/2047487313487483c.
5. Stumm G, Blaik A, Kropf S, et al. Long-Term Follow-Up of the Telemonitoring Weight-Reduction Program "Active Body Control". *J Diabetes Res*. 2016;2016:3798729. doi:10.1155/2016/3798729.
6. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, et al. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013;31:455-67; discussion 467-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd.
7. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:949-59. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X.
8. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, et al. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health Affairs*. 2018;37(12):1983-9. doi:10.1377/hlthaff.2018.05087.
9. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 36.2, part 4. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 36.2, часть 4.
10. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 38, part 1. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 38, часть 1.
11. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 38, part 4. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 38, часть 4.
12. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 4. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 4.
13. The Civil Code of the Russian Federation, article 980. (In Russ.) Гражданский кодекс Российской Федерации. Статья 980.
14. Piorkowski C, Hindricks G, Taravati V, et al. Comparison of trans-telephonic electrocardiogram versus 7-day Holter during follow-up after AF catheter ablation. *Eur Heart J*. 2004;25(Suppl.): 275. doi:10.3389/fphys.2015.00090.
15. Margolis KL, Dehmer SP, Sperl-Hillen J, et al. Cardiovascular events and costs with home blood pressure telemonitoring and pharmacist management for uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2020;76:1097-103. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15492.
16. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 31. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 31.
17. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 32, part 1. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 32, часть 1.
18. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No. 477n, dated May 04, 2012 "On approval of the list of conditions in which first aid is provided, and the list of measures to provide first aid". (In Russ.) Приказ Минздравсоцразвития России от 04.05.2012г. № 477н "Об утверждении перечня состояний, при которых оказывается первая помощь, и пе-

- речня мероприятий по оказанию первой помощи". <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/40803>.
19. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 78, part 5. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 78, пункт 5.
20. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 91, part 6. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 91, часть 6.
21. FFCMI order No. 36, dated February 28, 2019. "On approval of the Procedure for organizing and conducting control of volumes, terms, quality and conditions for the provision of medical care for compulsory health insurance". (In Russ.) Приказ ФФОМС от 28.02.2019г. № 36 "Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию". <https://rg.ru/2019/06/20/ffoms-prikaz36-site-dok.html>.
22. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 36.2, part 7. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 36.2, часть 7.
23. Order of the Ministry of Health of Russia No. 965n, dated November 30, 2017. "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies", article 58. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 30.11.2017г. № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий", пункт 58. <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/50022>.
24. Order of the Ministry of Health of Russia No. 965n, dated November 30, 2017 "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies", article 61. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 30.11.2017г. № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий", пункт 61. <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/50022>.
25. Order of the Ministry of Health of Russia No. 965n, dated November 30, 2017. "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies", article 2. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 30.11.2017г. № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий", пункт 2. <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/50022>.
26. Order of the Ministry of Health of Russia No. 965n, dated November 30, 2017. "On approval of the procedure for organizing and providing medical care using telemedicine technologies", article 8. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 30.11.2017г. № 965н "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий", пункт 8. <https://roszdravnadzor.gov.ru/spec/medactivities/licensing/documents/50022>.
27. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 22, part 4, 5. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 22, части 4 и 5.
28. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 78, part 3. (In Russ.) Федеральный закон от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 78, пункт 3.
29. Federal law No. 61-FZ, dated April 12, 2010 "On the trafficking of Medicines". article 6, part 4 (In Russ.) Федеральный закон от 12.04.2010г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", статья 6, пункт 4.
30. Federal law No. 323-FZ, dated November 21, 2011 "On the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation", article 91, 91.1. (In Russ.) Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", статья 91, 91.1.
31. Order of the Ministry of Health of Russia No. 4n, dated January 14, 2019 "On approval of the procedure for prescribing medicinal products, forms of prescription forms for medicinal products, the procedure for issuing these forms, their accounting and storage", article 22. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 14.01.2019г. № 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения", пункт 22. <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>.
32. Order of the Ministry of Health of Russia No. 4n, dated January 14, 2019 "On approval of the procedure for prescribing medicinal products, forms of prescription forms for medicinal products, the procedure for issuing these forms, their accounting and storage", article 21. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 14.01.2019г. № 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения", пункт 21. <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>.
33. Order of the Ministry of Health of Russia No. 4n, dated January 14, 2019 "On approval of the procedure for prescribing medicinal products, forms of prescription forms for medicinal products, the procedure for issuing these forms, their accounting and storage", article 27. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 14.01.2019г. № 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения", пункт 27. <https://rg.ru/2019/03/29/minzdrav-prikaz4-site-dok.html>.
34. Order of the Ministry of Health of Russia No. 203n, dated October 05, 2017 "On approval of criteria for assessing the quality of medical care", article 2.1. (In Russ.) Приказ Минздрава России от 10.05.2017г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи", пункт 2.1. <https://rg.ru/2017/05/18/minzdrav-prikaz203-site-dok.html>

